Untersuchung über den Einfluß von Chinidin auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Digitoxin beim Menschen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ursula Falkenstein

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik - Klinik A -
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)

Untersuchung über den Einfluß von Chinidin auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Digitoxin beim Menschen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ursula Falkenstein

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Peters

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Wirth

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	Einleitung	1
2	Fragestellung	5
3	Methodik	6
3.1	Probanden	6
3.2	Versuchsaufbau	6
3.3	Patienten	8
3.4	Digitoxinbestimmung mit dem Radioimmunoassay	10
3.4.1	Prinzip des Radioimmunoassay (RIA)	10
3.4.2	Herstellen der Lösungen für den Radioimmunoassay	11
3.4.3	Analysenvorgang bei der Bestimmung von Digitoxin im Serum	13
3.4.4	Aufstellen einer Eichkurve	14
3.4.5	Angaben zur statistischen Qualitätskontrolle des RIA für Digitoxin	14
3.4.6	Messung von Digitoxin im Urin	17
3.4.7	Messung der Eiweißbindung von Digitoxin im Serum	17
3.4.8	Untersuchung zur Interferenz von Chinidin mit dem RIA für Digitoxin	18
3.5	Spektralfluorometrische Chinidinbestimmung im Serum	20
3.5.1	Vorgehen bei der Bestimmung von Chinidin im Serum	20
3.5.2	Angaben zur Qualitätskontrolle der spektralfluorometrischen Chinidinbe-	

		Seite
	bestimmung im Serum	22
3.6	Messung von Kreatinin und Elektrolyten in Serum und Urin	22
3.7	Elektrokardiographie und nichtinvasive Ermittlung der systolischen Zeitintervalle (STI)	23
3.7.1	EKG-Ableitung	23
3.7.2	Nichtinvasive Messung der STI	24
3.8	Statistische Auswertung	25
4	Ergebnisse	26
4.1	Ergebnisse der Untersuchung an zehn gesunden Probanden zur Chinidin-Digitoxin-Interaktion	26
4.1.1	Serumdigitoxinspiegel	26
4.1.2	Eiweißbindung von Digitoxin im Serum ..	26
4.1.3	Renale Digitoxinausscheidung	26
4.1.4	Renale Digitoxin-Clearance	30
4.1.5	Endogene Kreatinin-Clearance	30
4.1.6	Elektrolyte in Serum und Urin	30
4.1.7	Chinidinspiegel im Serum	31
4.1.8	Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin unter Chinidin	31
4.2	Untersuchungsergebnisse zur Chinidin-Digitoxin-Interaktion bei drei Patientinnen mit Herzmuskelinsuffizienz	32
4.3	Auswertung der EKG-Ableitungen und der nichtinvasiv gemessenen systolischen Zeitintervalle bei zehn gesunden Probanden	39
4.3.1	Auswertung der EKG-Ableitungen	39

Seite

4.3.2 Auswertung der nichtinvasiv gemessenen systolischen Zeitintervalle 40

5 Diskussion 44

5.1 Pharmakokinetik von Digitoxin unter gleichzeitiger Applikation von Chinidin 44

5.2 Pharmakodynamik von Digitoxin unter gleichzeitiger Applikation von Chinidin 53

6 Schlußbemerkungen 65

ZUSAMMENFASSUNG 67

DANKSAGUNG 69

VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN 71

LITERATURVERZEICHNIS 74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0033

1 Einleitung

Bei der modernen Arzneimitteltherapie werden heute häufig mehrere Medikamente gleichzeitig verabreicht. Hierbei können gegenseitige Wechselwirkungen der verschiedenen Medikamente auftreten, die entweder eine Wirkungsabschwächung oder eine Wirkungsverstärkung der Pharmaka zur Folge haben.

Erst die Entwicklung quantitativer Nachweismethoden ermöglichte es in den letzten zehn Jahren, den Einfluß des einzelnen Pharmakons auf den Stoffwechsel und die Pharmakodynamik eines anderen Medikamentes zu erfassen.
Das Forschungsgebiet der Wechselwirkungen von Pharmaka hat damit zunehmend klinische Bedeutung erlangt.

Wir unterscheiden je nach der Phase, in der sich ein Medikament im Körper befindet, pharmazeutische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen. In Bezug auf die klinischen Auswirkungen sollte man eine weitere Unterteilung treffen: 1) Wechselwirkungen, die immer klinische Bedeutung haben, 2) Wechselwirkungen, die nur unter bestimmten Bedingungen (gleichzeitige Applikation oder überhöhte Dosierungen von Pharmaka; Vorliegen bestimmter Erkrankungen) klinische Bedeutung erlangen und 3) Wechselwirkungen, die sich zwar mit analytischen Methoden nachweisen lassen, deren Bedeutung aber für die Klinik gering ist (70).

Mit Hilfe der Pharmakokinetik werden quantitative Prozesse eines Pharmakons im Körper wie z. B. die

UNIV. LEIDEN BIBL.

enterale Absorption und Reabsorption, die Verteilung im Körper, die Eiweißbindung, der Metabolismus und die renale bzw. biliäre Exkretion beschrieben.

Beeinflussungen der Kinetik eines Medikamentes durch ein zweites mit der Folge einer verstärkten oder abgeschwächten Wirksamkeit sind auf allen diesen Stufen möglich. Änderungen der Pharmakokinetik können aber auch durch individuelle Größen des Organismus wie z. B. Alter, Geschlecht, Gewicht oder Krankheiten mit Funktionseinschränkungen von Organen wie Leber oder Nieren bedingt sein.

Die Pharmakodynamik befaßt sich mit der quantitativen Erfassung der Wirkung eines Pharmakons.
Ein Teil der Wirkungen von Arzneimitteln läßt sich auf unspezifische, nicht rezeptorgebundene Vorgänge wie Diffusion, Osmose, Neutralisation oder Komplexbildung zurückführen. Bei den meisten bedeutenden Pharmaka ist jedoch die spezifische Wirkung wichtiger. Hier steht die Rezeptortheorie der Pharmakonwirkung im Mittelpunkt des Interesses.
Durch Anlagerung an stereospezifische Strukturen der Zelle beeinflussen Arzneimittel oder körpereigene Substanzen Zellstoffwechsel oder Zelleigenschaften. Verschiedene Modelle sind entwickelt worden, um die Pharmakonwirkung am Rezeptor zu charakterisieren.
Die Wirkungen lassen sich mit folgenden Begriffen beschreiben: Agonismus, partieller Agonismus, kompetitiver, nicht-kompetitiver und funktioneller Antagonismus (35).
Dabei kann nur der freie, eiweißungebundene Anteil eines Medikamentes im Serum an den Rezeptor gebunden werden, wobei sich nach dem Massenwirkungsgesetz ein Gleichgewicht ausbildet. Nur die eiweißungebundene Pharmakonkonzentration wird also pharmakodynamisch

wirksam.
Für die Digitalisglykoside und das Strophanthin konnte die Na^+- K^+- ATPase der Zellmembran als Rezeptorenzym nachgewiesen werden (74, 80).

Inzwischen sind eine Reihe von Interaktionen von Pharmaka mit den Digitalisglykosiden beschrieben worden (38, 70).
Tierkohle und die Anionenaustauscherharze Colestipol und Colestyramin verringern die Absorption von Digitalisglykosiden bei gleichzeitiger Einnahme. Beim Digitoxin vermindern Colestipol und Colestyramin darüberhinaus die Reabsorption im enterohepatischen Kreislauf - ein Effekt, den man sich bei der Behandlung von Digitoxinintoxikationen zunutze macht (3, 10).
Die Absorption von Digoxin wird außerdem durch Magnesiumtrisilikat und durch Neomycinsulfat vermindert (50, 58).

Zu einer klinisch relevanten Abschwächung der Digitoxinwirkung durch Steigerung der Metabolisierung führen Pharmaka, die als Induktoren der mischfunktionellen Oxidasen der Leber gelten, wie Phenobarbital, Phenylbutazon, Diphenylhydantoin und Rifampicin (47, 71, 84).
Cumarinderivate und Sulfonylharnstoffe können in hohen Dosen Digitoxin aus seiner Bindung an Albumin verdrängen (85).
Unter Heparin steigt der freie Digitoxinanteil im Serum je nach dem Ausmaß der Freisetzung von freien Fettsäuren an (88).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit den Digitalisglykosiden finden sich bei folgenden Medikamenten, die die Herzfunktion mehr oder weniger direkt oder indirekt beeinflussen: Sympathikomimetika, alpha- und beta-Blok-

ker, Parasympathikomimetika, Parasympathikolytika und Antiarrhythmika.
Zu berücksichtigen sind auch Pharmaka, die eine Hypokaliämie verursachen (Diuretika, Laxantien u.a.), da diese zu einer veränderten Ansprechbarkeit des Myokards und des Reizleitungssystems auf Digitalisglykoside führen.

Pharmakodynamische Interaktionen bei den Digitalisglykosiden wirken sich unabhängig von der Art des verabreichten Glykosids aus. Dagegen sind die Auswirkungen von kinetischen Wechselwirkungen zwischen Pharmaka für die Digitalisglykoside Digoxin und Digitoxin zum Teil sehr unterschiedlich.
Aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre geht hervor, daß das Antiarrhythmikum Chinidin eine Erhöhung des Digoxinplasmaspiegels bis in den toxischen Bereich hinein bewirkt (16, 19, 44, 55, 78).
Als Wirkungsmechanismus werden sowohl eine Verminderung der renalen Elimination wie auch eine Verkleinerung des fiktiven Verteilungsraums von Digoxin diskutiert.

Die Frage, ob auch zwischen Digitoxin und Chinidin eine Interaktion auftritt, wird in der Literatur bisher unterschiedlich beurteilt und soll Gegenstand dieser Untersuchung sein (25, 30, 31, 48, 63, 89).

2 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von den Untersuchungen zur Interaktion von Chinidin und Digoxin, folgende Fragen zu untersuchen:

1) Besteht eine Interaktion zwischen Chinidin und dem Stoffwechsel von Digitoxin ?

2) Hat Chinidin einen Einfluß auf die Nierenfunktion bzw. auf den Elektrolytstoffwechsel ?

3) Welche Auswirkungen hat eine Kombinationstherapie von Chinidin und Digitoxin auf die Herzwirksamkeit von Digitoxin ?

Für den Nachweis von Digitoxin wurde ein spezifischer Radioimmunoassay verwandt. Die Eiweißbindung von Digitoxin wurde mit Hilfe der Ultrazentrifugationsmethode nach Scholtan u. Mitarb. (1966) bestimmt (79). Die quantitative Messung von Chinidin wurde spektralfluorometrisch nach der Methode von Kessler u. Mitarb. (1974) durchgeführt (49). Die pharmakodynamischen Messungen erfolgten mit Hilfe der nicht-invasiv ermittelten systolischen Zeitintervalle nach Weissler (93).

3 Methodik

3.1 Probanden

Bei den Probanden handelte es sich um zehn gesunde, männliche Personen, zum größten Teil Medizinstudenten, im Alter zwischen 23 und 39 Jahren.
Sie wurden über die Nebenwirkungen und Risiken einer Behandlung mit Digitoxin und Chinidin aufgeklärt. Alle gaben ihr schriftliches Einverständnis.
In Tab. 1 sind die Daten der einzelnen Probanden zusammengefaßt.
Vor Versuchsbeginn fand sich bei keinem der zehn Probanden ein klinischer oder laborchemischer Hinweis für eine Erkrankung.
Während der zehntägigen Digitoxineinnahme vor dem Einsatz von Chinidin wurde keine Digitalisunverträglichkeit beobachtet. Nach Beginn der zusätzlichen Chinidineinnahme berichteten sieben Probanden über eine gesteigerte Stuhlfrequenz von drei bis fünf Stühlen pro Tag. Dies besserte sich bei einigen Probanden im weiteren Verlauf des Versuchs, bei einzelnen hielt es aber auch nach Absetzen von Digitoxin am 20. Tag bis zum Versuchsende an.
Die Laborkontrollen ergaben keinen Hinweis für Blutbildveränderungen oder Beeinträchtigungen von Leber- oder Nierenfunktion.

3.2 Versuchsaufbau

Zu Beginn erhielten die Probanden zur Aufsättigung an zwei Tagen je 0,5 mg Digitoxin (Digimerck^{R}) und ab dem dritten Tag die Erhaltungsdosis von 0,1 mg/Tag per os. Ab dem zehnten Tag, nachdem sich die Serumdigito-

Tab. 1

Daten der zehn Probanden

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Oberfläche (m^2)
1	25	180	75	1,94
2	30	172	65	1,77
3	29	184	75	1,97
4	24	187	78	2,03
5	32	182	69	1,89
6	39	172	65	1,77
7	24	177	69	1,85
8	23	173	69	1,82
9	28	180	90	2,10
10	27	177	63	1,78
$\bar{x}$	28,1	178,4	71,8	1,89
s	4,8	5,1	8,1	0,12

xinkonzentration im Gleichgewicht befand, nahmen sie zusätzlich 750 mg Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^{R}) pro Tag per os ein, aufgeteilt in drei Einzeldosen zu je 250 mg um 8^{00}, 14^{00} und 20^{00} Uhr. Vom 20. Tag an wurde Digitoxin abgesetzt und unter fortgesetzter Chinidineinnahme die Serumhalbwertzeit von Digitoxin bestimmt.
Außerdem wurden die folgenden Parameter jeweils vor und während der Chinidinmedikation gemessen:

- Digitoxinspiegel im Serum
- Eiweißbindung von Digitoxin im Serum
- renale Digitoxin-Clearance
- endogene Kreatinin-Clearance
- Elektrolyte (Na^+, K^+, Ca^{++}) in Serum und Urin

Die Blutentnahmen erfolgten immer morgens gegen 8^{00} Uhr vor der nächsten Medikamenteneinnahme, d.h. die letzte Digitoxindosis war 24 Stunden und die letzte Chinidindosis 12 Stunden zuvor eingenommen worden. Vom achten bis zum zehnten Tag und vom achtzehnten bis zum zwanzigsten Tag sammelten die Probanden je zweimal über 24 Stunden den Urin zur Bestimmung der renalen Digitoxin-Clearance und der endogenen Kreatinin-Clearance.
Vor Versuchsbeginn, am zehnten und am zwanzigsten Versuchstag wurden EGK-Ableitungen und nichtinvasive Messungen der systolischen Zeitintervalle durchgeführt.

3.3 Patienten

Bei drei Patientinnen der Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf, die seit mindestens zwei Wochen Digitoxin eingenommen hatten und bei denen aus verschiedenen klinischen Indikationen eine antiarrhythmische Therapie notwendig war, wurde der Einfluß von Chinidin auf die Digitoxinserumkonzentration untersucht.

Fall 1 - Ma. K.

Es handelte sich um eine 64-jährige Patientin (Gewicht: 51 kg), die wegen eines apoplektischen Insults bei Hypertonus aufgenommen wurde. Außerdem bestand eine Herzinsuffizienz und ein seit sieben Jahren bekannter, insulinbedürftiger Diabetes mellitus.
Klinische oder laborchemische Anzeichen einer Leberfunktionsstörung lagen nicht vor: Serumtransaminasen, LDH und alkalische Phosphatase befanden sich im Normbereich.
Kreatinin im Serum: 1,4 mg%, bei Kontrollen: 1,0 mg% und 1,1 mg%; Harnstoff-N: 34 mg%.
Nach dreieinhalbwöchiger Einnahme einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin (Digimerck^{R}) pro Tag per os, wurde die Patientin wegen ventrikulärer Extrasystolen zusätzlich 21 Tage lang mit Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^{R}, pro Tag drei Einzeldosen à 250 mg in einem Zeitintervall von acht Stunden) behandelt.

Fall 2 - A. O.

Die 78 Jahre alte Patientin wurde wegen einer akut aufgetretenen Linksherzinsuffizienz eingewiesen. Es handelte sich um einen Zustand nach altem Hinterwandinfarkt und Implantation eines Demand-Schrittmachers wegen bradykarder Rhythmusstörungen.
Außerdem bestand ein Hypertonus sowie eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention (Kreatinin im Serum: 1,4 mg%, bei Kontrolle: 1,9 mg%; Harnstoff-N: 24 mg% bzw. 16 mg%).
Klinische oder laborchemische Anzeichen einer Leberfunktionsstörung lagen nicht vor (Tramsaminasen im Serum, alkalische Phosphatase und LDH im Normbereich).
Nach zweiwöchiger Therapie mit Digitoxin (Digimerck^{R})

mit einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg pro Tag per os, erhielt die Patientin zusätzlich 750 mg Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^{R}), aufgeteilt in drei Einzeldosen à 250 mg zur Rhythmisierung einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern.

Fall 3 - Mi. K.

Es handelte sich um eine 80-jährige Patientin (165 cm, 60 kg), die mit globaler Herzinsuffizienz, chronisch asthmoider Emphysembronchitis und einem linksseitigen Carotis interna - Verschluß aufgenommen wurde.
Leber- und Nierenfunktion waren unauffällig (Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase und LDH im Serum im Normbereich).
Die Patientin wurde mit Digitoxin (Digimerck^{R} - Erhaltungsdosis 0,1 mg/Tag) digitalisiert. Nach vierwöchiger Digitoxineinnahme wurde sie wegen des wiederholten Auftretens von ventrikulären Extrasystolen zusätzlich mit 750 mg Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^{R}, aufgeteilt in drei Einzeldosen à 250 mg) behandelt.

3.4 Digitoxinbestimmung mit dem Radioimmunoassay

3.4.1 Prinzip des Radioimmunoassay (RIA)

Das Prinzip des Radioimmunoassays beruht auf der konkurrierenden Bindung zweier gleichartiger Antigene, von denen eines radioaktiv markiert ist, an einen spezifischen Antikörper.
Die Herstellung von spezifischen Antikörpern erfolgt

üblicherweise nach der von Smith u. Mitarb. (1970) beschriebenen Methode (83).
Da Digitalisglykoside aufgrund ihres kleinen Molekulargewichtes nicht als Antigen wirken, müssen sie als Hapten an heterologes Serumalbumin gekoppelt werden. Aus den Seren von Kaninchen, die mit diesem Komplex immunisiert werden, kann ein spezifischer Antikörper gewonnen werden (64, 65, 82).
Man inkubiert eine bestimmte Menge dieses Antikörpers und des markierten Digitoxins mit verschiedenen Konzentrationen von unmarkiertem Digitoxin. Nach Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Assoziation und Dissoziation werden freies Antigen und Antigen-Antikörperkomplex getrennt. Dies geschieht entweder durch Präzipitation des Antigen-Antikörperkomplexes mit Hilfe eines zweiten, gegen den Kaninchenantikörper gerichteten Antikörpers (Oliver u. Mitarb. 1968) oder durch Trennung mit Dextran-beschichteter Holzkohle (Peters 1978; Smith 1970).
Durch Messung der Radioaktivität des Antigen-Antikörperkomplexes läßt sich eine Eichkurve aufstellen, mit deren Hilfe unbekannte Digitoxinkonzentrationen durch das Ausmaß, in dem sie das markierte Digitoxin aus der Bindung an den Antikörper verdrängen, bestimmt werden können.

3.4.2 Herstellen der Lösungen für den Radioimmunoassay

(nach Peters 1978)

1) Phosphatalbuminpuffer (pH = 7,4):

1,392 g $K_2 HPO_4$ (MG = 174,2),
0,276 g $Na H_2 PO_4 \times H_2O$ (MG = 138,0) und
8,77 g Na Cl (MG = 58,5)

wurden in 900 ml Aqua bidest. gelöst. Mit 0,1 N KOH-Lösung wurde das pH von 7,4 eingestellt und mit H_2O auf das Endvolumen von 1000 ml aufgefüllt. In 1000 ml Phosphatpuffer wurden 5 g Rinderserumalbumin (Behringwerke, Marburg) gelöst.

2) Digitoxin-Serumstandard:

Aus dünnschichtchromatografisch reinem (Peters 1978) Digitoxin (Fa. Boehringer, Mannheim) wurde mit abs. Äthanol die Digitoxinstammlösung in der Konzentration 1,0 mg/ml hergestellt. Durch Verdünnen mit humanem Serum erhielt man die Digitoxinstandardkonzentrationen von 0,625, 1,25, 2,5, 5,0, 10,0 und 20,0 ng/ml, mit deren Hilfe eine Eichkurve erstellt werden konnte.

3) ^{3}H-Digitoxin-Stammlösung:

^{3}H-Digitoxin, markiert am Steroidkern mit einer spezifischen Aktivität von 14,3 m Ci/mg (NEN, Boston, Mass.) wurde mit abs. Äthanol 1 : 40 verdünnt und aus dieser Stammlösung vor jeder Bestimmung mit Phosphatalbuminpuffer die Endverdünnung von 1 : 14000 hergestellt.

4) Digitoxin-Antikörper:

Der durch Immunisierung von Kaninchen mit Rinderserumalbumin-Digitoxinkonjugat gewonnen Antikörper zeigte mit Steroiden wie Cholesterin, Aldosteron, Östradiol, Canrenoat-Kalium und Prednisolon keine signifikante Kreuzreaktion in mehr als 10000-fachem molarem Überschuß. Bei Testosteron und Progesteron trat erst bei mehr als 1000-fachem molaren Überschuß eine signifikante Kreuzreaktion auf. Gegenüber dem als kardioinaktiv geltenden Dihydrodigitoxin betrug die Kreuzreaktivität

2,3 % (Peters 1978).
Das unverdünnt eingefrorene Antiserum wurde vor Gebrauch aufgetaut und mit 0,85 % Na Cl-Lösung, die 1,0 mg/ml Rindergammaglobulin (Behringwerke, Marburg) enthielt, 1 : 30000 verdünnt.

5) Dextran-beschichtete Holzkohle:

1,0 g Holzkohle (Norit A, Partikelgröße 4 - 7 µ, Fa. Serva Feinbiochemica) und 100 mg Dextran T 70 (Fa. Pharmacia, Uppsala, Schweden) wurden in je 50 ml Phosphatalbuminpuffer bei 4 °C gelöst und je 10 Minuten mit einem Magnetrührer gemischt. Dann wurden beide Lösungen zusammengegeben und 30 Minuten im Eisbad bei 4 °C gerührt.

3.4.3 Analysenvorgang bei der Bestimmung von Digitoxin im Serum

Eine detaillierte Beschreibung des Analysenvorgangs zum Nachweis von Digitoxin mit Hilfe des Radioimmunoassays wurde bereits von Peters 1978 publiziert (65).
Entsprechend dem in Tab. 2 dargestellten Schema wurden Albuminpuffer, ^{3}H-Digitoxin, unmarkiertes Digitoxin bzw. Serumproben und Digitoxinantikörper in Einmalröhrchen pipettiert. Jeweils vor und nach Zugeben der Dextran-Kohle wurde der Ansatz 60 bzw. 15 Minuten bei 4 °C inkubiert. Die Trennung von freiem Digitoxin und Antigen-Antikörperkomplex erfolgte durch zehnminütiges Zentrifugieren bei 4 °C und 2000 g.
1,0 ml des Überstandes, der das antikörpergebundene Digitoxin und ^{3}H-Digitoxin enthielt, wurde in ein Zählröhrchen mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit (Aquasol^{R}, NEN, Boston, Mass.) pipettiert.
Die Messung der ^{3}H-Aktivität erfolgte mit einem Flüs-

sigkeitsszintillationszähler (Packard Tricarb Mod. 3380) mit automatischem externen Standard.

3.4.4 Aufstellen einer Eichkurve

Eine Eichkurve wurde nach der Quenchkorrektur, d.h. nach Umrechnung der in cpm (counts per minute) gemessenen Aktivität in dpm (disintegrations per minute) erstellt.
Durch Transformation in eine logit-Funktion erhält man eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Digitoxinkonzentration (X) und dem Quotienten aus der gebundenen Aktivität in Anwesenheit von unmarkiertem Digitoxin (B) zur gebundenen Aktivität in Abwesenheit von unmarkiertem Digitoxin (B_o) (Rodbard u. Mitarb. 1969).

$$\text{logit } (Y) = a + b \log X \qquad \text{dabei ist: } Y = \frac{B}{B_o}$$

$$\text{logit } (Y) = \ln \frac{Y}{100 - Y}$$

Die Berechnung von unbekannten Digitoxinkonzentrationen erfolgte anhand dieser Eichkurve mit Hilfe eines Tischrechnerprogramms (Texas Instruments SR 52).

3.4.5 Angaben zur statistischen Qualitätskontrolle des Radioimmunoassay für Digitoxin

Alle Meßpunkte der Eichkurve und die Analysenproben wurden im Dreifachansatz bestimmt.
Präzision und Richtigkeit der Messungen wurden mit Hilfe einer vorhandenen Dokumentation zur Qualitätskontrolle überprüft, die auf folgenden Ergebnissen aus 25 Analysen an verschiedenen Tagen basiert (Pe-

Tab. 2

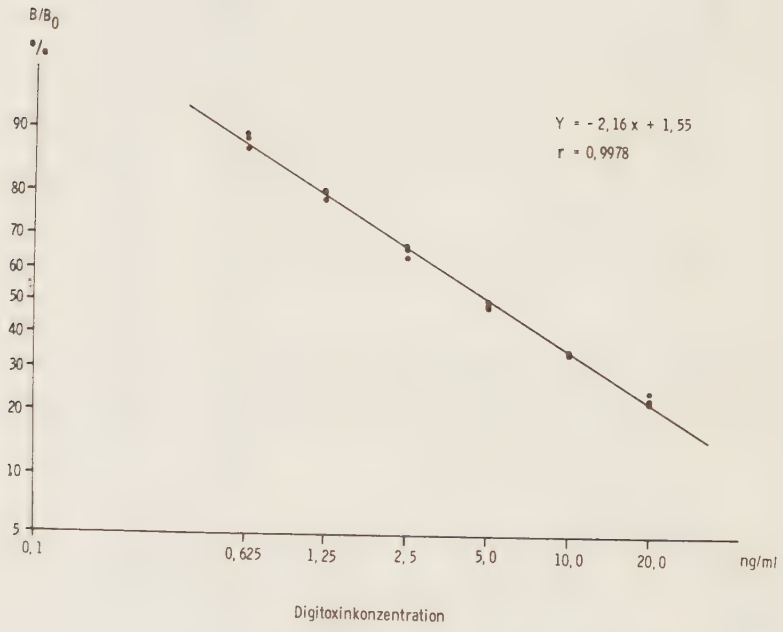
Pipettierschema zur Bestimmung von Digitoxin im Serum (nach Peters 1978)

	Röhrchen-nummer	Phosphat-albumin-puffer	digitoxin-freies Se-rum	Serum-stan-dard	^{3}H-Digi-toxin	Antise-rum	Dextran-Kohle	Patienten- bzw. Kon-trollserum
Leerwert	1 - 3	0,7	0,1	0	0	0,1	0,5	0
Totalradio-aktivität	4 - 6	1,2	0,1	0	0,1	0	0	0
maximale Bindung	7 - 9	0,6	0,1	0	0,1	0,1	0,5	0
Serum-standard	10 - 27	0,6	0	0,1	0,1	0,1	0,5	0
Kontroll-serum	28 - 36	0,6	0,05	0	0,1	0,1	0,5	0,05
Probe	37 - 39 usw.	0,6	0,075	0	0,1	0,1	0,5	0,025

Alle Volumina sind in ml angegeben.

Abb. 1

Beispiel einer Eichkurve zur Bestimmung von Digitoxin im Serum mit Hilfe eines spezifischen Radioimmunoassays



ters 1978).

Digitoxinkonzentration	$\bar{x} \pm s$	VK
5,0 ng/ml	4,9 ± 0,26 ng/ml	5,3 %
10,0 ng/ml	9,9 ± 0,66 ng/ml	6,6 %
20,0 ng/ml	19,7 ± 1,03 ng/ml	5,2 %

Bei jeder Digitoxinbestimmung wurden eingewogene Kontrollproben in den Konzentrationen 5,0, 10,0 und 20,0 ng/ml mitgeführt und geprüft, ob sie in den Grenzen der doppelten Standardabweichung (± 2s) lagen. War dies nicht der Fall, wurde die Meßreihe wiederholt.

3.4.6 Messung von Digitoxin im Urin

Das Vorgehen bei der Bestimmung von Digitoxin im Urin entsprach dem dargestellten Verfahren zur Messung von Digitoxinserumspiegeln mit der Abweichung, daß die Verdünnungen der Standardkonzentrationen, der Kontrollstandards und der Urinproben mit digitoxinfreiem Urin hergestellt wurden.

3.4.7 Messung der Eiweißbindung von Digitoxin im Serum

Die Eiweißbindung von Digitoxin wurde in Anlehnung an die Methode von Scholtan u. Mitarb. (1966) mit Hilfe der Ultrazentrifugation bestimmt(79).
Im eiweißfreien Überstand wurden das nicht an Eiweiß gebundene Digitoxin und gleichzeitig das Gesamtdigitoxin im Serum radioimmunologisch gemessen. Daraus errechnete sich der prozentuale, eiweißgebundene Anteil:

$$EB\ (\%) = 100\ \frac{\text{Gesamtdigitoxin - freies Digitoxin}}{\text{Gesamtdigitoxin}}$$

Die Sedimentation der Serumproben erfolgte mittels der Ultrazentrifuge (MSE Superspeed, Rotor 2410) bei 45000 U/min, entsprechend 150000 g, für 16 Stunden. Die Rotortemperatur betrug 22 °C.
Der Radioimmunoassay für das Ultrazentrifugat unterschied sich in zwei Punkten von der radioimmunologischen Digitoxinbestimmung im Serum:
- die Eichkurven- und Kontrollstandards wurden in eiweißfreiem Milieu, d.h. mit Phosphatpuffer hergestellt, und
- es wurde das achtfache Probenvolumen eingesetzt, nämlich 0,2 ml statt 0,025 ml.

3.4.8 Untersuchung zur Interferenz von Chinidin mit dem Radioimmunoassay für Digitoxin

Um die Frage zu klären, ob durch Chinidin die radioimmunologische Bestimmung von Digitoxin beeinflußt wird, wurden folgende Versuche durchgeführt:

1) Serum mit 20,0 ng/ml Digitoxin wurde zur Hälfte mit digitoxin- und chinidinfreiem Serum und zur Hälfte mit Serum, das Chinidin in der Konzentration 10,0 µg/ml enthielt, 1 : 1 verdünnt. So ergaben sich zwei Lösungen, die jeweils 10,0 ng/ml Digitoxin und die eine zusätzlich 5,0 µg/ml Chinidin enthielten. Entsprechend dem in Tab. 2 dargestellten Pipettierschema wurden jeweils 100 ul der Probenlösung zum Ansatz für den Digitoxin-RIA gegeben.
2) In einem zweiten Versuch wurde geprüft, ob sich die maximale Bindung von Digitoxin in Anwesenheit von Chinidin ändert. Dazu wurden zur Hälfte der Proben 100 µl digitoxinfreies Serum mit Chinidin in der Konzentration 5,0 µg/ml gegeben, während

die andere Hälfte entsprechend dem üblichen Ansatz zur Bestimmung der maximalen Bindung (s. Tab. 2) 100 µl digitoxin- und chinidinfreies Serum enthielt.
Die Messung ergab folgende Werte:

1) Ansatz: Digitoxin 10,0 ng/ml	ohne Chinidin	mit Chinidin 5,0 µg/ml
n	15	14
$\bar{x}$	9,60 ng/ml	9,49 ng/ml
s	0,659	0,597

t : 0,487 - n.s.

2) Ansatz: max. Bindung (B_o/T) in %	ohne Chinidin	mit Chinidin 5,0 µg/ml
n	13	13
$\bar{x}$	52,44	52,84
s	1,057	1,007

t : 0,988 - n.s.

Bei Überprüfung mit Hilfe des Student-t-Tests für unverbundene Stichproben zeigte sich weder bei der Messung einer eingewogenen Digitoxinkonzentration noch bei der Bestimmung der maximalen Bindung von Digitoxin ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten, die ohne Chinidin oder in Anwesenheit von 5,0 µg /ml Chinidin im Serum gemessen wurden, so daß eine Störung des Digitoxin-RIA durch Chinidin ausgeschlossen werden kann.

3.5 Spektralfluorometrische Chinidinbestimmung im Serum

3.5.1 Vorgehen bei der Bestimmung von Chinidin im Serum

Die Chinidinkonzentration im Serum wurde spektralfluorometrisch mit der Doppelextraktionsmethode von Cramer u. Isaksson (1963), modifiziert nach Kessler u. Mitarb. (1974) gemessen (15, 49).
Aus einer Chinidinstammlösung mit der Konzentration 100 µg/ml (120,7 mg Chinidinsulfat, Fa. Merck, Darmstadt, gelöst in einem Liter 0,1 N H_2 SO_4) wurden durch Verdünnen mit Serum die Eichkurvenstandards in den Konzentrationen 0,625, 1,25, 2,5, 5,0 und 10,0 µg/ml hergestellt.

0,25 ml Standard- oder Patientenserum,
0,25 ml 0,1 N Na OH und
2,50 ml 1-Chlorbutan (Fa. Merck-Schuchardt)

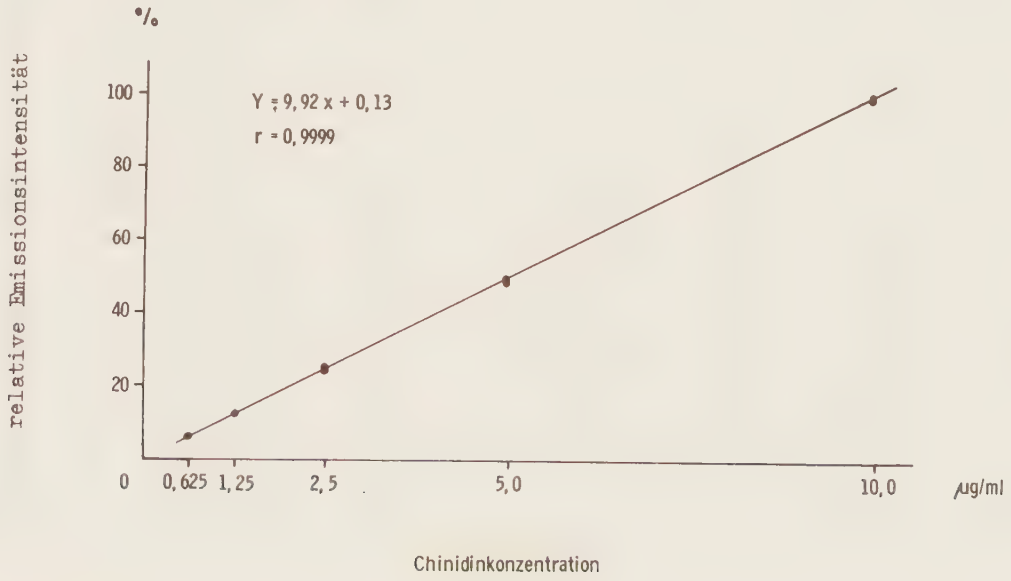
wurden in Zentrifugenröhrchen (10 ml) mit Stopfen pipettiert und 5 Minuten mit einem Überkopfrührer gemischt. Nach 15 Minuten wurden

1,5 ml des Überstandes abpipettiert und mit
3,0 ml 0,1 N H_2 SO_4 wiederum 5 Minuten mit

dem Überkopfrührer vermischt. Nach weiteren 15 Minuten konnte der Überstand abgesaugt werden, und der Unterstand (wässrige Phase) wurde in Mikroküvetten (0,3 ml) pipettiert.
Die Messung erfolgte mit dem Spektralfluorometer (Perkin Elmer Mod. 204-A) bei: E = 350 nm und
A = 450 nm.
Mit Hilfe eines Tischrechnerprogramms (Texas Instruments SR 52) für lineare Regression wurden die Eichgeraden erstellt und die Analysenproben berechnet.

Abb. 2

Beispiel einer Eichkurve zur spektralfluorometrischen Bestimmung von Chinidin im Serum



3.5.2 Angaben zur Qualitätskontrolle der spektralfluorometrischen Chinidinbestimmung im Serum

Die Meßpunkte der Eichkurve und die Analysenproben wurden im Doppelansatz bestimmt.
Die Präzision der Meßmethode wurde anhand eingewogener Chinidinkontrollstandards in den Konzentrationen 1,0 µg/ml und 5,0 µg/ml überprüft. In einer Serie von 20 Messungen betrugen die Variationskoeffizienten 9,2 % und 3,7 % bei den entsprechenden Mittelwerten von 0,96 $\pm$ 0,088 µg/ml und 4,83 $\pm$ 0,177 µg/ml.
Bei 20 Messungen an verschiedenen Tagen innerhalb eines halben Jahres betrugen die Variationskoeffizienten 4,9 % und 3,5 % bei Mittelwerten von 0,96 $\pm$ 0,047 µg/ml und 4,95 $\pm$ 0,173 µg/ml.
Anhand dieser Ergebnisse wurde zur Kontrolle von Präzision und Richtigkeit bei jeder Analyse geprüft, ob die mitgeführten, eingewogenen Kontrollproben in den Grenzen der doppelten Standardabweichung ($\pm$ 2s) lagen. War dies nicht der Fall, wurde die Messung wiederholt.

3.6 Messung von Kreatinin und Elektrolyten in Serum und Urin

Die Elektrolyte Na^+, K^+ und Ca^{++} wurden flammenphotometrisch gemessen; Kreatinin in Serum und Urin wurde nach der Methode von Jaffé bestimmt.

3.7 Elektrokardiographie und nichtinvasive Ermittlung der systolischen Zeitintervalle (STI)

Um die Wirkungen von Digitoxin und Chinidin am Herzen prüfen zu können, wurden vor Versuchsbeginn, nach zehntägiger Digitoxineinnahme und nach zehntägiger simultaner Digitoxin- und Chinidinmedikation ein Elektrokardiogramm, ein Phonokardiogramm und die Carotispulskurve abgeleitet und hieraus die systolischen Zeitintervalle ermittelt.
Diese Messungen wurden zwischen 8^{00} und 9^{00} Uhr jeweils vor der nächsten Medikamenteneinnahme durchgeführt.

3.7.1 EKG-Ableitung

Die Extremitätenableitungen nach Einthoven I - III und die Brustwandableitungen nach Wilson V_1 - V_6 wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec registriert.
Aus jeweils zehn Herzzyklen wurden die Herzfrequenz (HF) und aus je fünf Herzzyklen die atrioventrikuläre Überleitungszeit (PQ-Zeit), die Dauer der ventrikulären Erregungsausbreitung (QRS), die gesamte elektrische Kammeraktion (QT-Zeit) und die Amplitude der T-Welle ermittelt.
Die Herzfrequenz wurde aus dem Abstand der R-Zacken (RRI) errechnet:

$$HF\ (min^{-1}) = \frac{60}{RRI\ (sec)}$$

PQ-Dauer und QT-Zeit wurden nach Bazett (1920) frequenzkorrigiert (2):

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RRI}} \qquad PQ_c = \frac{PQ}{\sqrt{RRI}}$$

Bei der QRS-Zeit erübrigt sich eine Korrektur, da diese weitgehend frequenzunabhängig ist.
Die Amplitude der T-Welle wurde nach der folgenden Formel errechnet (4, 5):

$$T_{V_2 - V_6} = n{=}5\,T_{V_2} + n{=}5\,T_{V_3} \cdots\cdots + n{=}5\,T_{V_6} \quad / 25$$

3.7.2 Nichtinvasive Messung der systolischen Zeitintervalle (STI)

Die systolischen Zeitintervalle wurden mit Hilfe eines 6-Kanalschreibers (Cardirex 6-T, Siemens) aus der simultanen Registrierung von Elektrokardiogramm, Phonokardiogramm und Carotispulskurve ermittelt.
Die Aufzeichnung erfolgte bei einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec.
Die elektromechanische Systolendauer, QS_2, wurde vom Beginn des QRS-Komplexes im EKG bis zu den ersten hochfrequenten Schwingungen des zweiten Herztons im Phonokardiogramm gemessen.
Die Austreibungszeit des linken Ventrikels, LVET, wurde aus der Carotispulskurve vom Beginn des Steilanstiegs bis zur Inzisur abgelesen.
Die Anspannungszeit des linken Ventrikels, PEP, errechnete sich aus:

$$PEP = QS_2 - LVET$$

Außerdem wurde der Quotient aus Anspannungszeit und Austreibungszeit des linken Ventrikels, PEP/LVET, gebildet.
Die Herzfrequenz wurde durch Messung des RR-Intervalls in zehn Herzzyklen bestimmt. Zur Berechnung der STI wurden jeweils fünf Herzzyklen herangezogen.
Die Frequenzkorrektur der STI erfolgte mit Hilfe der von Weissler u. Garrard (1971) aufgestellten Regres-

sionsgleichungen, denen die an 211 gesunden Personen gefundenen linearen Beziehungen zwischen STI und Herzfrequenz zugrundeliegen.
Die Abweichung der gemessenen Werte von den Normalgeraden kann als Index angegeben werden:

$$QS_2I\ (msec) = QS_2 + 2{,}1\ HF$$
$$PEPI\ (msec) = PEP + 0{,}4\ HF$$
$$LVETI\ (msec) = LVET + 1{,}7\ HF$$

3.8 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden die arithmetischen Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte ($\bar{x} \pm s$) herangezogen.
Die Standardabweichung der Einzelwerte (s), ausgedrückt in Prozent des Mittelwertes ($\bar{x}$), ergab den Variationskoeffizienten (VK).
Zur Signifikanzprüfung wurden folgende Tests verwandt:
- Student-t-Test für verbundene Stichproben beim Vergleich der gleichen Beobachtungseinheit vor und nach Behandlung (s. 4.1 und 4.3),
- Student-t-Test für unverbundene Stichproben beim Vergleich zweier Stichproben, bei denen keine Blockbildung möglich war (s. 4.1.8 und 4.2).

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0{,}05$ festgelegt, d. h. die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (alpha) ist kleiner als 5 %.
Die Signifikanzschranken wurden den Geigy-Tabellen entnommen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Untersuchung an zehn gesunden Probanden zur Chinidin-Digitoxin-Interaktion

4.1.1 Serumdigitoxinspiegel

Bei zehn gesunden, männlichen Probanden fand sich im steady-state bei einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin (Digimerck^{R}) pro Tag ein mittlerer Serumdigitoxinspiegel von 17,0 $\pm$ 3,2 ng/ml (Bereich: 11,7 - 22,5 ng/ml). Die Einzelwerte wurden aus drei Messungen an aufeinanderfolgenden Tagen gemittelt.
Unter der Chinidinmedikation von 750 mg/Tag (Optochinidin retard^{R}) stieg der mittlere Serumspiegel von Digitoxin innerhalb von zehn Tagen signifikant ($p<0,0005$) auf 22,4 $\pm$ 4,2 ng/ml an (Bereich: 15,5 - 29,4 ng/ml). (Abb. 3, Tab. 3)

4.1.2 Eiweißbindung von Digitoxin im Serum

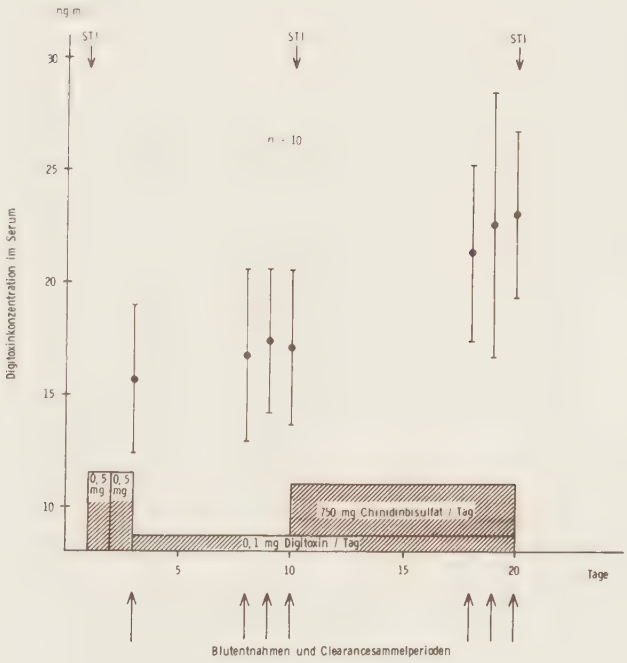
Die mit Hilfe der Ultrazentrifugation bestimmte mittlere Eiweißbindung von Digitoxin im Serum zeigte mit 97,0 $\pm$ 0,9 % (Bereich: 95,3 - 98,0 %) vor Chinidin gegenüber 97,1 $\pm$ 0,8 % (Bereich: 95,6 - 98,2 %) unter Chinidineinfluß keine signifikante Änderung.
(Tab. 3)

4.1.3 Renale Digitoxinausscheidung

Bei einer täglichen oralen Erhaltungsdosis von 0,1 mg

Abb. 3

Digitoxinkonzentration im Serum (Mittelwert ± Standardabweichung) bei zehn Probanden nach einer Aufsättigungsdosis sowie bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin vor und während einer Dosierung von 750 mg Chinidin pro Tag



Tab. 3 Pharmakokinetische Daten von Digitoxin bei 10 gesunden Probanden vor und während einer Chinidindosis von 750 mg/Tag bei einer Digitoxinerhaltungsdosis von 0,1 mg/Tag

Probanden	Digitoxin i. Serum[+] (ng/ml)		Chinidin i. Serum (µg/ml)		$t_{1/2}$ (Tage)		Ebg (%)		renale Exkretion[+++] (µg/Tag)		renale Clearance[+++] (ml/min)	
	vor	während	2 Std.	12 Std.[++++]	ohne[++]	während	vor	während	vor	während	vor	während
1	15,4 ± 1,0	18,5 ± 0,8	1,1	0,9	4,8	10,0	95,3	96,4	19,7	30,9	0,83	1,04
2	18,3 ± 2,3	25,1 ± 2,0	1,4	1,1	8,9	8,6	97,3	96,1	25,9	12,9	0,90	0,40
3	15,4 ± 1,5	21,7 ± 4,1	1,0	0,6	8,9	11,6	97,6	95,6	18,4	29,6	0,77	0,87
4	11,7 ± 2,1	15,5 ± 1,9	1,7	1,2	6,0	9,4	96,0	97,3	24,4	21,3	1,36	0,87
5	17,3 ± 0,6	24,4 ± 2,2	1,6	1,2	9,3	11,6	97,6	97,7	26,5	20,0	0,97	0,55
6	21,9 ± 1,8	29,4 ± 2,6	1,1	0,9	6,3	14,3	96,3	97,7	10,0	21,2	0,32	0,49
7	15,4 ± 2,0	20,2 ± 1,0	1,5	1,1	8,1	8,9	97,5	96,7	32,2	33,3	1,27	1,10
8	16,0 ± 1,2	25,0 ± 2,6	1,4	1,3	8,2	9,4	96,8	97,2	23,7	16,8	1,02	0,50
9	15,7 ± 1,2	18,3 ± 2,6	1,2	1,0	-	14,3	97,4	97,8	21,5	26,5	0,75	0,91
10	22,5 ± 0,6	25,4 ± 1,7	–	1,0	-	10,0	98,0	98,2	25,5	28,7	0,76	0,77
Mittelwert ± S	17,0 ± 3,2	22,4 ± 4,2	1,3 ± 0,24	1,0 ± 0,	7,6 ± 1,6	10,8 ± 2,1	97,0 ± 0,9	97,1 ± 0,8	22,8 ± 6,3	24,1 ± 8,0	0,89 ± 0,32	0,76 ± 0,28
	p<0,0005		p<0,0005 (n = 9)		p<0,0025		n. s.		n. s.		n. s.	

\+ Mittelwert ± Standardabweichung aus drei Digitoxinspiegeln an 3 verschiedenen Tagen

++ Mittelwert ± Standardabweichung bei einer Kontrollgruppe (n = 8)

+++ Mittelwerte aus zwei Bestimmungen an verschiedenen Tagen

++++ Mittelwerte aus 3-5 Bestimmungen an verschiedenen Tagen

Tab. 4 Elektrolytkonzentration in Serum und Urin, Elektrolyt-Clearances und endogene Kreatinin-Clearance vor (a) und während einer Chinidintherapie von 750 mg/Tag (b) bei einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin pro Tag (Mittelwert ± Standardabweichung)

Probanden	im Serum (mval/l)			im Urin (mval/l)		Na^+-Clearance^{++}	K^+-Clearance^{++}	Kreatinin-Cl.
	Na^+	K^+	Ca^+	Na^+	K^+	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)
1 a	137,5	4,6	4,8	144,0	63,0	0,605	6,963	125,6
b	141,0	4,5	4,8	132,0	25,5	1,154	7,174	144,3
2 a	137,0	4,3	4,5	231,0	53,5	1,063	7,863	115,0
b	149,0	4,4	4,9	199,5	40,0	0,693	6,001	130,1
3 a	142,0	4,6	5,0	183,0	42,5	1,044	5,940	131,5
b	147,0	4,1	4,5	164,5	21,0	1,237	5,617	151,2
4 a	142,5	4,0	5,0	134,0	29,0	0,908	6,976	144,9
b	145,0	4,4	5,3	124,0	44,0	0,886	10,325	150,0
5 a	148,5	4,3	5,4	152,5	41,5	0,898	8,367	125,9
b	143,0	4,7	5,5	168,0	35,5	0,960	6,165	129,6
6 a	150,0	4,2	5,1	270,5	43,0	1,067	6,105	115,9
b	146,0	4,7	5,0	174,0	37,5	0,897	6,040	107,1
7 a	140,5	4,5	5,3	147,0	46,5	0,883	8,740	159,3
b	140,5	4,3	5,1	96,0	28,5	0,676	6,179	111,2
8 a	139,5	4,8	4,9	125,0	30,0	0,820	5,748	138,2
b	140,5	4,6	4,9	161,0	60,5	0,719	7,164	124,0
9 a	139,5	4,4	5,1	147,0	65,0	0,707	9,994	138,9
b	147,0	4,3	4,9	155,0	44,0	0,881	8,750	112,5
10 a	139,5	4,6	5,0	190,5	38,5	1,016	6,232	134,5
b	139,0	4,3	4,8	151,0	35,5	0,882	6,446	128,6
Summe a	141,6 ± 3,99	4,4 ± 0,32	4,98 ± 0,24	172,5 ± 50,1	45,3 ± 16,0	0,901 ±0,217	7,293 ± 1,950	132,9 ± 18,2
b	143,8 ±5,3	4,4 ± 0,28	4,95 ± 0,29	152,5 ± 43,9	37,2 ± 20,1	0,909 ± 0,223	7,027 ± 2,224	128,8 ± 19,0
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

++ Mittelwerte aus zwei Bestimmungen an verschiedenen Tagen

Digitoxin (Digimerck^{R}) wurden innerhalb von 24 Stunden im Mittel 22,4 ± 6,3 µg (Bereich: 19,7 - 32,2 µg) Digitoxin ausgeschieden. Unter der Chinidinmedikation von 750 mg pro Tag zeigte die renale Exkretion mit 24,1 ± 8,0 µg (Bereich: 12,9 - 33,3 µg) keinen signifikanten Unterschied.
Die Einzelwerte sind aus zwei Bestimmungen an aufeinanderfolgenden Tagen gemittelt.
(Tab. 3)

4.1.4 Renale Digitoxin-Clearance

Die renale Digitoxin-Clearance (bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche) änderte sich unter Chinidineinfluß mit 0,76 ± 0,28 ml/min (Bereich: 0,40 - 1,10 ml/min) gegenüber 0,89 ± 0,32 ml/min (Bereich: 0,32 - 1,36 ml /min) ohne Chinidinmedikation nicht signifikant.
(Tab. 3)

4.1.5 Endogene Kreatinin-Clearance

Die mittlere endogene Kreatinin-Clearance (bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche) zeigte bei den zehn Probanden mit 132,9 ± 18,2 ml/min (Bereich: 115,0 - 159,3 ml/min) unter alleiniger Digitoxinapplikation keinen signifikanten Unterschied zu den Werten, die unter einer Kombinationstherapie von Digitoxin und Chinidin gemessen wurden: 128,8 ± 19,0 ml/min (Bereich: 107,1 - 151,2 ml /min). (Tab. 3)

4.1.6 Elektrolyte in Serum und Urin

Weder bei der Konzentration von Na^+, K^+ und Ca^{++} im Serum, noch bei der Konzentration von Na^+ und K^+ im Urin oder bei der renalen Clearance von Na^+ und K^+ ließ sich eine signifikante Änderung unter zusätzlicher Chinidinmedikation gegenüber den Werten unter einer alleinigen Digitoxineinnahme nachweisen.
(Tab. 4)

4.1.7 Chinidinspiegel im Serum

Der mittlere Chinidinspiegel betrug bei den zehn Probanden 12 Stunden nach der letzten Einnahme von 250 mg Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^R) 1,0 $\pm$ 0,2 µg/ml (Bereich: 0,6 - 1,3 µg/ml). Die in Tab. 4 aufgeführten Werte sind Mittelwerte aus drei bis fünf Bestimmungen an verschiedenen Tagen. Bei einmaligen Messungen zwei Stunden nach der letzten Einnahme von 250 mg Chinidinbisulfat lag der mittlere Chinidinspiegel im Serum mit 1,3 $\pm$ 0,24 µg/ml (Bereich: 1,0 - 1,7 µg/ml) signifikant höher ($p < 0{,}0005$, $n = 9$).
(Tab. 4)

4.1.8 Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin unter Chinidin

Die Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin wurde bei den zehn Probanden bestimmt, nachdem sich der Serumdigitoxinspiegel nach zehntägiger Kombinationstherapie von Digitoxin und Chinidin wieder im Gleichgewicht befand (Abb. 3).
Unter fortgesetzter Gabe von 750 mg Chinidinbisulfat pro Tag wurden die Digitoxinserumspiegel nach Absetzen von Digitoxin über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen gemessen. Die Berechnung der Halbwertzeit erfolg-

te aus der linearen Regression im semilogarithmischen Maßstab.
Die mittlere Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin unter Chinidineinfluß lag bei den zehn Probanden bei 10,8 ± 2,1 Tagen (Bereich: 8,6 - 14,3 Tage). Sie unterschied sich damit signifikant von der bei einer Kontrollgruppe von acht Probanden gemessenen Halbwertzeit von 7,6 ± 1,6 Tagen (Bereich: 4,8 - 9,3 Tage, nach U. Peters 1978).
Die Gleichungen der Regressionsgeraden sind in Tab. 5 zusammengestellt.
Der mittlere Korrelationskoeffizient lag bei 0,95 ± 0,02 (Bereich: 0,92 - 0,98).

4.2 Untersuchungsergebnisse zur Chinidin-Digitoxin-Interaktion bei drei Patientinnen mit Herzmuskelinsuffizienz

1) Ma. K., 64 Jahre
Bei dieser Patientin wurde nach dreiwöchiger Digitoxineinnahme (Digimerck^{R}), Erhaltungsdosis: 0,1 mg/Tag nach initialer Aufsättigung mit je 0,5 mg Digitoxin an zwei Tagen, ein mittlerer Serumdigitoxinspiegel von 26,4 ± 0,6 ng/ml (Messungen an fünf Tagen; Abb. 4.1) gemessen.
Ab dem 26. Tag der Digitoxineinnahme erhielt die Patientin wegen ventrikulärer Extrasystolen zusätzlich 21 Tage lang 750 mg Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^{R}, drei Einzeldosen à 250 mg in einem Zeitintervall von acht Stunden).
Unter der zusätzlichen Chinidinmedikation wurde eine signifikant höhere Digitoxinkonzentration im Serum von 34,2 ± 1,6 ng/ml (Messungen an 15 Tagen) gemessen ($p < 0,0005$).

Tab. 5 Eliminationskinetik von Digitoxin unter Chinidineinfluß bei zehn gesunden Probanden nach Erreichen eines steady-state

	Geradengleichung	r	n
1	lg y = 1,269 - 0,030 x	- 0,942	5
2	lg y = 1,398 - 0,035 x	- 0,968	5
3	lg y = 1,340 - 0,026 x	- 0,977	6
4	lg y = 1,228 - 0,032 x	- 0,941	7
5	lg y = 1,391 - 0,026 x	- 0,937	6
6	lg y = 1,411 - 0,021 x	- 0,922	6
7	lg y = 1,338 - 0,034 x	- 0,947	7
8	lg y = 1,420 - 0,032 x	- 0,981	7
9	lg y = 1,307 - 0,021 x	- 0,921	7
10	lg y = 1,489 - 0,030 x	- 0,962	7
$\bar{x}$	lg y = 1,351 - 0,029 x	- 0,950	6,3
s	0,078 0,005	0,021	0,7

y = Digitoxinkonzentration im Serum (ng/ml)
x = Zeit (Tage)
r = Korrelationskoeffizient (Tage $^{-1}$)
n = Anzahl der Messungen des Digitoxinspiegels im Serum

Ein Anstieg des Serumdigitoxinspiegels ließ sich bereits nach zweitägiger Chinidineinnahme feststellen. Nach etwa fünf Tagen hatte sich ein neues Gleichgewicht eingestellt (Abb. 4.1).
Die mittlere Chinidinkonzentration im Serum lag bei 2,8 ± 0,35 µg/ml (Messungen an zwölf Tagen).
Nach Absetzen von Chinidin zeigte der Serumdigitoxinspiegel unter der beibehaltenen Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin pro Tag fünf Tage lang keine wesentliche Änderung. Bei weiteren Messungen nach neun und elf Tagen lag die Serumdigitoxinkonzentration mit 27,1 bzw. 29,1 ng/ml wieder deutlich niedriger (Abb. 4.1).

Im EKG fanden sich bei der Patientin unter alleiniger Digitoxinmedikation ein Sinusrhythmus mit der Frequenz von 78 Schlägen/min, muldenförmige Senkung der ST-Strecke und präterminal negative T-Wellen in den Ableitungen I - III, aVF und V_4 - V_6. Die Bestimmung der elektrischen Herzachse ergab einen Linkstyp. Die PQ_c-Zeit betrug 0,205 sec, die QRS-Dauer 0,080 sec und die QT_c-Zeit 0,381 sec.
Unter der Kombinationstherapie von Digitoxin und Chinidin lag die Herzfrequenz bei 75 Schlägen/min bei Sinusrhythmus. Die PQ_c-Zeit änderte sich minimal auf 0,212 sec; QRS-Dauer und QT_c-Zeit blieben unverändert. Sie betrugen 0,080 sec bzw. 0,380 sec.

2) A. O., 78 Jahre
Diese Patientin wurde mit Digitoxin (Digimerck^R) digitalisiert. Sie erhielt an zwei Tagen je 0,5 mg und vom dritten Tag an die Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin pro Tag per os.
Nach zweiwöchiger Digitoxineinnahme wurde bei der Patientin ein mittlerer Serumdigitoxinspiegel von 15,5 ± 1,7 ng/ml (Messungen an drei Tagen) gemessen.
Vier Tage nach Beginn der zusätzlichen Chinidinmedi-

kation (750 mg Chinidinbisulfat, Optochinidin retard^{R}, pro Tag per os), die zur Rhythmisierung einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern angesetzt wurde, lag der Digitoxinserumspiegel mit 19,4 ng/ml bereits deutlich höher. Im Mittel betrug die Digitoxinplasmakonzentration während der Dauer der Chinidinapplikation 22,2 $\pm$ 2,9 ng/ml (Messungen an vier Tagen, $p < 0,01$, Abb. 4.2).
Die mittlere Chinidinkonzentration im Serum betrug 1,4 $\pm$ 0,56 µg/ml (Messungen an vier Tagen).

3) Mi. K., 80 Jahre
Die Patientin wurde mit Digitoxin (Digimerck^{R}) digitalisiert. Zur Aufsättigung erhielt sie am ersten Tag 0,4 mg, am zweiten Tag 0,3 mg, am dritten Tag 0,2 mg und vom vierten Tag an die Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin pro Tag per os.
Nach vierwöchiger Digitoxineinnahme, bei der ein mittlerer Serumdigitoxinspiegel von 18,7 $\pm$ 1,4 ng/ml (Messungen an fünf Tagen) bestimmt wurde, erhielt die Patientin wegen des wiederholten Auftretens von ventrikulären Extrasystolen zusätzlich 750 mg Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^{R}) pro Tag, verteilt auf drei Einzeldosen à 250 mg. Unter dieser Behandlung wurde mit 21,5 $\pm$ 2,1 ng/ml (Messungen an vier Tagen) eine signifikant höhere Digitoxinkonzentration im Serum gemessen ($p < 0,025$). Allerdings war es aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums - sechs Tage unter Kombinationstherapie - nicht möglich, eine Aussage darüber zu machen, ob es sich hierbei um einen neuen Gleichgewichtszustand handelte (Abb. 4.3).
Die mittlere Chinidinkonzentration im Serum betrug 1,5 $\pm$ 0,52 µg/ml (Messungen an drei Tagen).

Abb. 4.1 - 4.3

Digitoxinkonzentration im Serum bei drei Patientinnen mit Herzinsuffizienz vor und während einer Chinidindosis von 750 mg pro Tag und einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg pro Tag.

Abb. 4.1 Ma. K.

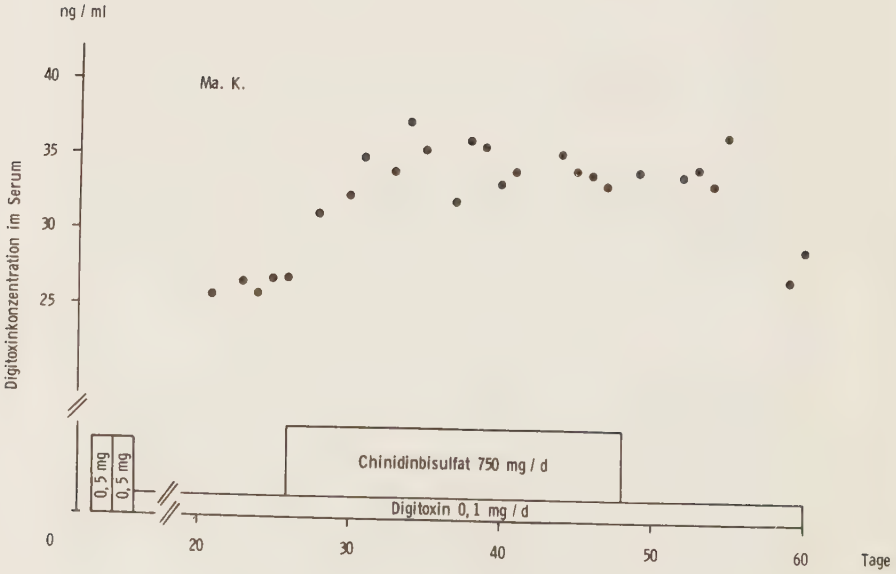


Abb. 4.2 A. O.

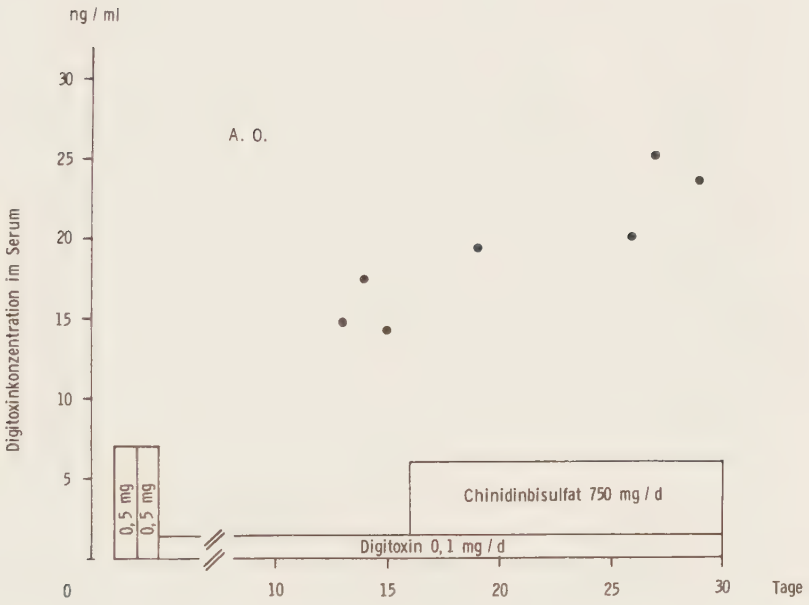
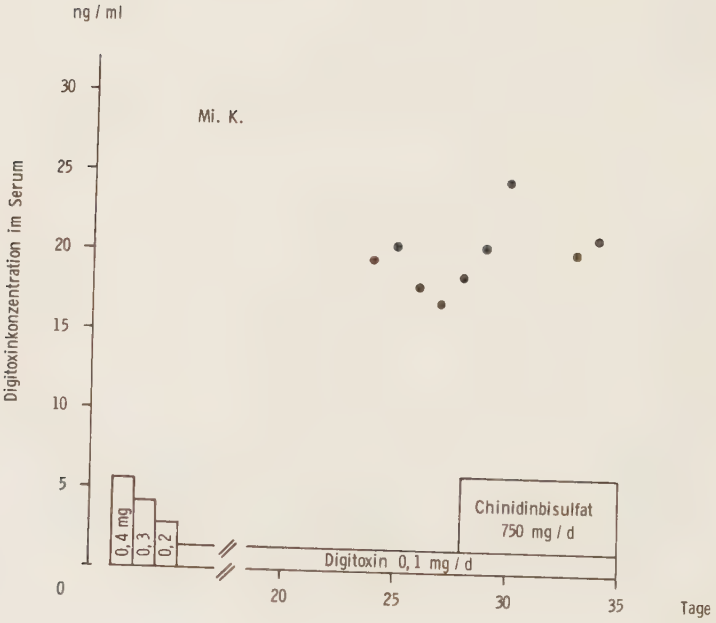

ng / ml
30
25
20
15
10
5
0
A. O.
Digitoxinkonzentration im Serum
0,5 mg
0,5 mg
Chinidinbisulfat 750 mg / d
Digitoxin 0,1 mg / d
10
15
20
25
30
Tage

Abb. 4.3 Mi. K.


ng / ml
Mi. K.
Digitoxinkonzentration im Serum
30
25
20
15
10
5
0
0,4 mg
0,3
0,2
Chinidinbisulfat
750 mg / d
Digitoxin 0,1 mg / d
20
25
30
35
Tage

4.3 Auswertung der EKG-Ableitungen und der nicht-invasiv gemessenen systolischen Zeitintervalle (STI) bei zehn gesunden Probanden (Tab. 6 und 7)

4.3.1 Auswertung der EKG-Ableitungen

PQ_c-Zeit: Die mittlere frequenzkorrigierte Erregungsüberleitungszeit, PQ_c, betrug bei den zehn Probanden vor Versuchsbeginn 154,9 $\pm$ 20,73 msec (Bereich: 126 - 198 msec). Unter einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin (Digimerck^R) pro Tag zeigte sich mit einer mittleren PQ_c-Zeit von 154,8 $\pm$ 28,27 msec (Bereich: 121 - 209 msec) keine wesentliche Änderung. Nach zehntägiger zusätzlicher Chinidinmedikation von 750 mg Chinidinbisulfat (Optochinidin retard^R) pro Tag verlängerte sich PQ_c im Vergleich zum Ausgangswert um 6,7 % auf 165,2 $\pm$ 32,61 msec (Bereich: 124 - 240 msec).

Diese Verlängerung von PQ_c unter gleichzeitiger Digitoxin- und Chinidingabe erwies sich mit dem Student-t-Test für verbundene Stichproben im Vergleich zu dem unter alleiniger Digitoxineinnahme ermittelten Wert als signifikant ($p<0,05$). Der Unterschied zum Ausgangswert war zwar deutlich, aber nicht signifikant ausgeprägt ($p<0,10$).

QRS-Dauer: Die mittlere Erregungsausbreitungszeit, QRS, zeigte zwar sowohl unter alleiniger Gabe von Digitoxin als auch unter kombinierter Digitoxin- und Chinidinmedikation eine geringfügige Verlängerung gegenüber dem Ausgangswert, doch waren diese Veränderungen nicht signifikant. Der Ausgangswert betrug 96,8 $\pm$ 9,48 msec (Bereich: 80 - 110 msec). Unter Digitoxin-

therapie lag die mittlere QRS-Dauer bei 98,3 ± 8,17 msec (Bereich: 82 - 110 msec), bei zusätzlicher Verabreichung von Chinidin bei 99,8 ± 8,66 msec (Bereich: 86 - 110 msec).

QT_c-Zeit: Die mittlere frequenzkorrigierte Dauer der gesamten elektrischen Kammeraktion, QT_c, betrug vor Versuchsbeginn 386,3 ± 13,16 msec (Bereich: 364 - 411 msec). Nach zehntägiger Digitoxineinnahme verkürzte sie sich signifikant ($p<0,025$) um 5,0 % auf 366,9 ± 20,97 msec (Bereich: 346 - 391 msec). Unter einer zehntägigen Kombinationstherapie von Digitoxin und Chinidin zeigte sich die QT_c-Dauer mit 380,8 ± 17,79 msec (Bereich: 355 - 415 msec) wieder signifiaknt ($p<0,025$) verlängert.

Amplitude der T-Welle: Die mittlere Amplitude der T-Welle in den Wilson - Ableitungen verminderte sich unter Digitoxineinfluß signifikant ($p<0,005$) um 27,3 % von 0,450 ± 0,123 mV (Bereich: 0,302 - 0,728 mV) auf 0,327 ± 0,102 mV (Bereich: 0,148 - 0,488 mV). Nach zehntägiger gleichzeitiger Einnahme von Digitoxin und Chinidin flachte die T-Welle weiter signifikant ($p<0,0025$) auf 0,233 ± 0,066 mV (Bereich: 0,136 - 0,334 mV) ab. Im Vergleich zum Ausgangswert bedeutete das eine Verminderung der Amplitude um 48,2 % ($p<0,0005$).

4.3.2 Auswertung der nichtinvasiv gemessenen systolischen Zeitintervalle

QS_2I: Der Ausgangswert der mittleren elektromechanischen Systolendauer, ausgedrückt als Index QS_2I, betrug bei den zehn Probanden 528,8 ± 21,15 msec (Be-

reich: 487 - 559 msec). Unter Digitoxineinnahme verkürzte sich QS_2I signifikant ($p<0,025$) um 1,8 % auf 519,4 ± 22,36 msec (Bereich: 470 - 548 msec).
Die Verkürzung der elektromechanischen Systolendauer verstärkte sich unter der anschließenden Kombinationstherapie von Digitoxin und Chinidin: Im Vergleich zum Ausgangswert sank QS_2I um 2,4 % auf 516,0 ± 16,66 msec (Bereich: 496 - 542 msec, $p<0,01$).

PEPI: Der mittlere Index der Anspannungszeit des linken Ventrikels, PEPI, sank unter alleiniger Digitoxineinnahme von einem Ausgangswert von 117,1 ± 12,04 msec (Bereich: 101 - 132 msec) signifikant ($p<0,025$) um 9,7 % auf 105,7 ± 15,20 msec (Bereich: 88 - 135 msec). Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitoxin und Chinidin stieg PEPI mit 110,2 ± 15,92 msec (Bereich: 92 - 132 msec) leicht an, blieb jedoch im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ($p<0,025$) verkürzt.

LVETI: Der mittlere Index der linksventrikulären Austreibungszeit, LVETI, wies unter Digitoxineinfluß mit 413,3 ± 18,57 msec (Bereich: 376 - 435 msec) keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert von 410,3 ± 12,24 msec (Bereich: 385 - 425 msec) auf. Unter gleichzeitiger Einnahme von Digitoxin und Chinidin betrug LVETI 405,7 ± 14,23 msec (Bereich: 380 - 428 msec). Die Verkürzung der Austreibungszeit war weder gegenüber dem Ausgangswert noch gegenüber den unter alleiniger Digitoxineinnahme gemessenen Werten signifikant ausgeprägt.

PEP/LVET: Der mittlere Quotient aus Anspannungs- und Austreibungszeit des linken Ventrikels, PEP/LVET, verkürzte sich unter Digitoxineinnahme von einem Ausgangswert von 0,309 ± 0,042 (Bereich: 0,256 - 0,369) signi-

fikant ($p<0,025$) um 13,9 % auf 0,266 ± 0,057 (Bereich: 0,193 - 0,334). Unter kombiniertem Digitoxin- und Chinidineinfluß stieg PEP/LVET auf 0,288 ± 0,061 (Bereich: 0,214 - 0,393). Diese Verlängerung des Quotienten war nicht signifikant.

Tab. 6

Änderung der elektrokardiographischen Parameter und der nichtinvasiv gemessenen systolischen Zeitintervalle bei zehn gesunden Probanden unter Digitoxin und unter Digitoxin und Chinidin in Prozent des Ausgangswertes.

	unter Digitoxin	unter Digitoxin und Chinidin
	%	%
PQ_c	- 0,06	+ 6,65
QRS	+ 1,55	+ 3,10
QT_c	- 5,69	- 2,03
Amplitude d. T - Welle	-27,33	-48,22
QS_2I	- 1,78	- 2,42
PEPI	- 9,74	- 5,89
LVETI	+ 0,73	- 1,12
PEP / LVET	-13,92	- 6,80

Tab. 7 Ergebnisse der EKG- und STI-Messungen bei zehn gesunden Probanden vor Versuchsbeginn, unter Digitoxin und unter gleichzeitiger Einnahme von Digitoxin und Chinidin.

	vor Versuchsbeginn I $\bar{x} \pm s$	unter Digitoxin II $\bar{x} \pm s$	unter Digitoxin u. Chinidin III $\bar{x} \pm s$			
PQ_c (ms)	154,9 ± 20,73	154,8 ± 28,27	165,2 ± 32,61	$p_{I/II}$ - n.s.,	$p_{I/III}$ - n.s.,	$p_{II/III} < 0,05$
QRS (ms)	96,8 ± 9,48	98,3 ± 8,17	99,8 ± 8,66	$p_{I/II}$ - n.s.,	$p_{I/III}$ - n.s.,	$p_{II/III}$ - n.s.
QT_c (ms)	388,7 ± 14,13	366,6 ± 23,22	380,8 ± 17,79	$p_{I/II} < 0,0125$,	$p_{I/III}$ - n.s.,	$p_{II/III} < 0,025$
Amplitude der T-Welle (mV)	0,450 ± 0,123	0,327 ± 0,102	0,233 ± 0,066	$p_{I/II} < 0,005$,	$p_{I/III} < 0,0005$,	$p_{II/III} < 0,0025$
QS_2I (ms)	528,8 ± 21,15	519,4 ± 22,36	516,0 ± 16,66	$p_{I/II} = 0,025$,	$p_{I/III} < 0,01$,	$p_{II/III}$ - n.s.
PEPI (ms)	117,1 ± 12,04	105,7 ± 15,20	110,2 ± 15,92	$p_{I/II} < 0,025$,	$p_{I/III} < 0,025$,	$p_{II/III}$ - n.s.
LVETI (ms)	410,3 ± 12,24	413,3 ± 18,57	405,7 ± 14,23	$p_{I/II}$ - n.s.,	$p_{I/III}$ - n.s.,	$p_{II/III}$ - n.s.
PEP / LVET	0,309 ± 0,042	0,266 ± 0,057	0,288 ± 0,061	$p_{I/II} < 0,025$,	$p_{I/III}$ - n.s.,	$p_{II/III}$ - n.s.

5 Diskussion

5.1 Pharmakokinetik von Digitoxin unter gleichzeitiger Applikation von Chinidin

In den letzten drei Jahren sind zahlreiche Veröffentlichungen über die klinisch bedeutsame Interaktion zwischen Chinidin und Digoxin erschienen (6, 16, 19, 20, 21, 32, 33, 40, 44, 45, 46, 53, 54, 55, 72, 73, 75, 87).
Zur Frage der Interaktion zwischen Digitoxin und Chinidin liegen bisher widersprüchliche Beobachtungen vor (25, 26, 30, 31, 48, 63, 89).

Unsere Untersuchungen an zehn gesunden Probanden und drei Patientinnen mit Herzmuskelinsuffizienz, die in Teilen bereits veröffentlicht wurden (67, 68, 69), führten zu folgenden Ergebnissen:
Der Serumdigitoxinspiegel stieg unter Chinidineinfluß bei den gesunden Probanden signifikant um 31,8 % an. Bei den drei Patientinnen mit Herzinsuffizienz wurde ein Anstieg von 29,5 %, 43,2 % und 15,0 % registriert.

Die Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin im Serum war unter Chinidin bei gesunden Probanden mit 10,8 Tagen gegenüber 7,6 Tagen bei einer Kontrollgruppe signifikant verlängert.
Die Eiweißbindung von Digitoxin wurde durch Chinidin nicht beeinflußt.
Die renale Digitoxin-Clearance änderte sich unter Chinidin nicht signifikant.
Die Kreatinin-Clearance und Konzentrationen von Na^+, K^+ und Ca^{++} in Serum und Urin ergaben bei gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Phase der alleinigen Digitoxinapplikation und der einer Kom-

binationstherapie von Digitoxin und Chinidin.

Im Vergleich zu dem chinidininduzierten Anstieg des Digoxinserumspiegels, der von einzelnen Autoren 2- bis 2,5-fach höher gemessen wurde als ohne Chinidin (17), wirkte sich der Chinidineinfluß auf die Digitoxinkonzentration im Serum nicht so gravierend aus.
Sowohl ohne wie unter Chinidinapplikation lagen die Digitoxinserumspiegel bei gesunden Probanden und zwei der drei untersuchten Patientinnen im sogenannten therapeutischen Bereich, der für Digitoxin zwischen 10 und 30 ng/ml zu veranschlagen ist (66). Lediglich bei einer Patientin wurden unter Chinidin subtoxische Digitoxinspiegel zwischen 35 und 40 ng/ml gemessen, ohne daß aber klinische Zeichen einer Digitalisintoxikation nachweisbar waren.

Bei den zehn Probanden wurde die Sättigungsdosis so gewählt, daß bereits am dritten Tag fast 90 % des im steady-state zu erwartenden Körperpools bzw. der Digitoxinserumkonzentration erreicht waren. Dadurch wirkten sich die im Verlauf der Dauertherapie mit 0,1 mg Digitoxin pro Tag noch auftretenden Änderungen des Körperpools relativ gering aus. Die Körpermenge im steady-state hängt von der täglich zugeführten Digitalisdosis und der Eliminationshalbwertzeit ab (66):

$$\text{Körperpool (mg)} = \frac{\text{Erhaltungsdosis (mg)} \times F}{k_e}$$

F = Faktor für biologische Verfügbarkeit
k_e = globale Eliminationskonstante

Wenn man für Digitoxin eine Eliminationshalbwertzeit von 7,6 Tagen (k_e = 0,091 $Tage^{-1}$; Peters 1978) und eine biologische Verfügbarkeit von 95 % (F = 0,95) annimmt, errechnet sich bei einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin pro Tag ein Körperpool von 1,04 mg (the-

rapeutischer Bereich: 0,6 - 1,2 mg) (66).
Auf dieser Grundlage wäre unter der Dauertherapie von 0,1 mg Digitoxin pro Tag zwischen dem 10. und 20. Versuchstag bei den zehn Probanden ein Anstieg des Digitoxinserumspiegels um lediglich 3,7 % zu erwarten. Der tatsächlich gemessene mittlere Anstieg unter zusätzlicher Chinidinapplikation betrug aber 31,8 %. Die von uns gemessene Erhöhung des Digitoxinspiegels im Serum unter Chinidin kann daher nicht allein auf einen Kumulationseffekt, der unabhängig von dem Einfluß von Chinidin ist, zurückgeführt werden (67, 68).

Dieses gilt auch für die Patientin A. O., bei der sich nach 15-tägiger Digitalisierung mit initialer Aufsättigung unter Chinidineinfluß eine Erhöhung der Digitoxinkonzentration im Serum um 43,2 % feststellen ließ.
Die Existenz eines speziellen"Chinidineffektes" konnte auch durch längerfristige Messungen der Digitoxinkonzentrationen im Serum bei zwei weiteren Patientinnen bestätigt werden.
Bei den Patientinnen Ma. K. und Mi. K. wurde die Chinidintherapie erst nach 26- bzw. 28-tägiger Digitoxineinnahme begonnen. Zur Bestimmung des mittleren Digitoxinspiegels ohne Chinidineinfluß wurden nur Serumproben herangezogen, die nach dem 20. Tag der Digitoxineinnahme entnommen worden waren. Zu diesem Zeitpunkt kann man unter Berücksichtigung der initialen Aufsättigung von einem Gleichgewichtszustand ausgehen. Auch bei diesen Patientinnen fand sich ein signifikanter Anstieg des Digitoxinspiegels im Serum um 29,5 % bzw. 15,0 % unter zusätzlicher Chinidinmedikation.

Als Ursachen für den signifikanten Anstieg des Serumdigitoxinspiegels unter Chinidin können zahlreiche Mechanismen in Frage kommen.
Zunächst könnte eine Verbesserung der Digitoxinresorp-

tion unter Chinidineinfluß diskutiert werden. Da aber die Resorption von Digitoxin fast vollständig ist (56), scheidet dieses als mögliche Ursache für den erhöhten Digitoxinspiegel im Serum aus.
Ebensowenig konnte unter Chinidin, das selbst zu etwa 80 % an Serumalbumin gebunden wird (14, 59), eine Änderung der Eiweißbindung von Digitoxin gemessen werden.

Die bisher zur Frage einer Chinidin-Digitoxin-Interaktion veröffentlichten Beiträge in der Literatur sind zum Teil widersprüchlich.
Während Fenster u. Mitarb. (1980 u. 1981) und Garty u. Mitarb. (1980 u. 1981) in neueren Untersuchungen ebenfalls wie wir eine Interaktion zwischen beiden Pharmaka feststellen konnten, war dies bei den Arbeiten von L. Storstein u. Mitarb. (1979), Keller u. Kreutz (1980) und Ochs u. Mitarb. (1980) nicht der Fall.
Zwischen den einzelnen Untersuchungen bestehen zum Teil erhebliche methodische Unterschiede.
L. Storstein und Keller u. Kreutz prüften den Chinidineinfluß ebenso wie wir beim Vorliegen eines steady-state für Digitoxin (48, 89). Allerdings führten Keller u. Kreutz eine diskontinuierliche Digitoxinapplikation mit Wochenendpause durch, was die Beurteilung ihrer Ergebnisse erschwert. Möglicherweise erklärt sich daraus die Tatsache, daß sie keine Beeinflussung des Serumdigitoxinspiegels unter Chinidin feststellen konnten.
Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der von uns gemessene Anstieg des Serumdigitoxinspiegels unter Chinidin zwar hochsignifkant war, aber absolut gesehen mit 5,4 ng/ml gering ausfiel.
Storstein u. Mitarb. konnten bei gesunden Probanden unter Chinidin weder eine Änderung des Serumspiegels oder des Verteilungsraumes von Digitoxin noch eine Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit beobachten (89). Sie führten aber keinen intraindividuellen Vergleich wie in

unserer Untersuchung durch, sondern zogen eine Kontrollgruppe heran (interindividueller Vergleich).

Die Ergebnisse von Ochs u. Mitarb. sind mit unseren nicht direkt vergleichbar, da es sich um eine single-dose-Studie nach i.v.-Injektion von 0,1 mg Digitoxin handelte (63). Ochs u. Mitarb. konnten keine signifikante Änderung der Eliminationshalbwertzeit, der totalen Clearance oder des Verteilungsraumes von Digitoxin unter Chinidineinfluß feststellen. Dieser Befund steht im Widerspruch zu den von Garty u. Mitarb. (30, 31) und Fenster u. Mitarb. (25, 26) ebenfalls nach single-dose-Studien veröffentlichten Resultaten. Beide letzteren Arbeitsgruppen fanden bei gleichzeitiger Chinidinapplikation eine Abnahme der totalen Körperclearance um 63 % bzw. 27 % und eine Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin.

Die Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse sind noch unklar. Es ist zu diskutieren, ob nicht das Ausmaß der Interaktion von der Chinidinkonzentration im Serum abhängig ist (26, 77). Fenster u. Mitarb. und Garty u. Mitarb. geben mit 1,3 - 2,9 µg/ml (26) bzw. 2,0 - 3,5 µg/ml (30) höhere Chinidinplasmaspiegel an als Ochs u. Mitarb. mit 1,41 - 1,65 µg/ml (63). Allerdings sind die Chinidinplasmaspiegel aufgrund unterschiedlicher Meßmethoden und fehlender Angaben zum Zeitabstand zwischen der letzten Chinidineinnahme und der Blutabnahme schlecht vergleichbar. Die verabreichten Chinidindosen von 1000 mg/Tag (Ochs u. Mitarb.) und 900 mg/Tag (Fenster u. Mitarb.) unterschieden sich nicht wesentlich (30, 63).
Bei unseren Untersuchungen unter "steady-state"-Bedingungen zeigte sich eine Erhöhung der Digitoxinkonzentration im Serum, obwohl die Dosierung mit 750 mg Chinidinbisulfat relativ gering war, und die gemessenen Chinidinplasmaspiegel mit einem Mittelwert von 1,3 µg/

ml im subtherapeutischen Bereich lagen (49).

Der Anstieg der Digitoxinkonzentration im Serum unter Chinidineinfluß war nach unseren Untersuchungen auf eine verlangsamte Elimination zurückzuführen. Zu dem gleichen Ergebnis gelangten Fenster u. Mitarb. und Garty u. Mitarb. (25, 30, 31). Sie untersuchten allerdings die Eliminationskinetik von Digitoxin nach i.v.-Bolusinjektion ohne und während der Chinidineinnahme. Bei jeweils fünf Probanden verlängerte sich die Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin unter Chinidin von 7,1 bzw. 3,7 Tagen in der Kontrollperiode auf 10,7 bzw. 9,1 Tage. Diese Werte stimmen mit der von uns aus einem Gleichgewichtszustand ermittelten Halbwertzeit für Digitoxin von 10,8 Tagen gut überein.

Die Eliminationskonstante (k_e) ist abhängig von der totalen Körperclearance (Cl_t) und dem fiktiven Verteilungsraum (V_D):

$$k_e = \frac{Cl}{V_D}t$$

Für Digoxin konnten Hager u. Mitarb. (1979) nach i.v.-Bolusinjektion zeigen, daß die Eliminationshalbwertzeit durch Chinidin nicht verändert wird, da sich die Verringerung der totalen Körperclearance und die Verkleinerung des fiktiven Verteilungsraumes offenbar gleichgerichtet verhalten (40).
Es wird vermutet, daß die Verkleinerung des fiktiven Verteilungsvolumens von Digoxin auf einer Verdrängung des Digoxins durch Chinidin aus peripheren Kompartimenten beruht (16, 40, 54).
Schenck-Gustafsson u. Mitarb. (1981) fanden bei Muskelbiopsien an zehn Patienten unter einer täglichen Chinidindosis von 1200 mg ein Absinken des Verhältnisses zwischen der Digoxinkonzentration im Skelettmuskel zu der im Serum um durchschnittlich 23 % (78).

Auch tierexperimentelle Befunde von Doherty u. Mitarb. (1980) weisen in diese Richtung (20). Bei ihren Untersuchungen verglichen sie Serum- und Gewebekonzentrationen von tritiummarkiertem Digoxin ohne und unter Chinidinfluß. Während sich in Bezug auf den Serumdigoxinspiegel keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten, wiesen die zusätzlich mit Chinidin behandelten Tiere in fast allen untersuchten Geweben wie z. B. Skelettmuskel (- 29,7 %), Blase (- 26,7 %), Niere (- 27,1 %), Leber (- 20,9 %) und auch im Myokard (li. Ventrikel: - 20,2 %, re. Ventrikel: - 21,5 %) niedrigere Digoxinkonzentrationen auf. In der Milz und vor allem im Gehirn wurden erhöhte Digoxinkonzentrationen unter Chinidin gemessen. Der Anstieg der Digoxinkonzentration im Gehirn betrug etwa 50 %.
Gibson u. Nelson (1980) konnten an Hunden zeigen, daß Chinidin den Verteilungsraum von Digoxin verkleinert (32). Als Wirkungsmechanismus vermuten sie eine Konkurrenz beider Pharmaka um einen gemeinsamen Rezeptor in der Peripherie (slow equilibrating compartment). Im Unterschied zu den Befunden beim Menschen fanden sie eine signifikant verkürzte Halbwertzeit von Digoxin unter Chinidin (16,9 $\pm$ 7,3 Stunden gegenüber 27,4 $\pm$ 8,9 Stunden unter Digoxin allein), während die totale Körperclearance von Digoxin keine Änderung erfuhr.
Bei ergänzenden Untersuchungen, in denen bei Hunden Chinidin in kanülierte Nierenarterien injiziert wurde, fanden Gibson u. Quantanilla (1980), daß die renale Digoxinclearance während der Chinidininfusion signifikant verringert war (33).

Der Nachweis eines gemeinsamen Rezeptors für Digitalis und Chinidin ist umstritten. Während Straub u. Mitarb. (1978) eine Verringerung der Bindungsstellen für g-Strophanthin (Ouabain) an Rinderherz-Zellmembranen durch Chinidin fanden (90), konnten Doering (1979) und Erd-

mann u. Werden (1981) eine solche spezifische Verdrängung nicht nachweisen (17, 24).

Bei der Digitoxin-Chinidin-Interaktion scheint nach den Ergebnissen von Fenster u. Mitarb. (1980 u. 1981) und Garty u. Mitarb. (1980 u. 1981) eine Verdrängung von Digitoxin aus Gewebekompartimenten nicht vorzuliegen. Nach intravenöser Injektion von Digitoxin bei fünf Probanden fanden Garty u. Mitarb. den fiktiven Verteilungsraum von Digitoxin unter Chinidin unverändert (30, 31, 77).
Bei den Untersuchungen von Fenster u. Mitarb. war der fiktive Verteilungsraum von Digitoxin unter Chinidin gering, aber nicht signifikant vergrößert ($0{,}05 < p < 0{,}10$) (25, 26). Gleichzeitig beobachteten sie eine Reduzierung der totalen Körperclearance um 27,7 %.
Garty u. Mitarb. berichten über eine Verminderung der totalen Körperclearance um 63 % bei einer um das 2,5-fache verlängerten Eliminationshalbwertzeit von Digitoxin unter Chinidineinfluß (30, 31).

Vergleicht man die Ergebnisse der Untersuchungen zur Digitoxin-Chinidin-Interaktion mit denen zur Digoxin-Chinidin-Interaktion, so zeigt sich, daß - zumindest quantitativ - unterschiedliche Mechanismen wirksam sein könnten. Diese Tatsache läßt sich zum Teil aus der unterschiedlichen Kinetik beider Glykoside erklären.
Für die Erhöhung des Digoxinplasmaspiegels unter Chinidin beim Menschen scheint übereinstimmend nach den Untersuchungen zahlreicher Autoren die Abnahme der renalen Digoxin-Clearance verantwortlich zu sein (17, 19, 40, 45, 53, 54, 75, 87, 99).
Das polare Digoxin wird zu etwa 70 - 80 % über die Nieren ausgeschieden, wobei glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eine Rolle spielen (86). Die Abnahme der renalen Digoxin-Clearance um etwa 30 % auf das Ni-

veau des Glomerulumfiltrats bei unveränderter endogenen Kreatinin-Clearance könnte auf einer Hemmung der tubulären Digoxinsekretion durch Chinidin beruhen (33, 75, 87).
Im Unterschied dazu zeigte sich in unserer Untersuchung beim Digitoxin keine signifikante Einschränkung der renalen Digitoxinausscheidung bei gleichzeitiger Chinidinapplikation.
Das lipophile Digitoxin wird zu etwa 60 % renal eliminiert (92). Der nicht eiweißgebundene Anteil, ca. 3 %, wird glomerulär filtriert und zum Teil tubulär reabsorbiert (52, 60, 61). Die Tatsache, daß beim Digitoxin die tubuläre Sekretion ohne Bedeutung ist, könnte die im Gegensatz zum Digoxin unveränderte renale Digitoxinausscheidung unter Chinidin erklären (67).

Die Elimination von Digitoxin wird im wesentlichen durch die Metabolisierung in der Leber bestimmt. Nach den Untersuchungen von Vöhringer u. Rietbrock (1979) werden etwa 40 % des Digitoxins über den Stuhl ausgeschieden. Bei niereninsuffizienten Patienten kann dieser Anteil auf das Doppelte ansteigen (92). Dies mag ein Hinweis dafür sein, daß dieser Exkretionsweg unter bestimmten Bedingungen alternativ beschritten werden kann (8).

Die bisherigen Untersuchungsergebnisse zur Chinidin-Digitoxin-Interaktion wie Anstieg der Digitoxinkonzentration im Serum bei verlängerter Eliminationshalbwertzeit und unveränderter renaler Clearance von Digitoxin lassen die Annahme zu, daß unter dem Einfluß von Chinidin der nicht-renale Anteil der Digitoxinelimination reduziert wird.
Auch beim Digoxin gibt es Hinweise in der Literatur, daß Chinidin die sogenannte metabolische Clearance von Digoxin verringert (46, 87). Doch spielt die nicht-re-

nale Elimination beim Digoxin im Gegensatz zum Digitoxin quantitativ nur eine geringe Rolle.

Zur Klärung der Frage einer Beeinflussung der extrarenalen Digitoxinclearance durch Chinidin sind allerdings noch weitere kinetische Studien erforderlich.

5.2 Pharmakodynamik von Digitoxin unter gleichzeitiger Applikation von Chinidin

Die pharmakodynamischen Auswirkungen der Interaktion von Chinidin und Digitalisglykosiden sind bisher bei den zahlreichen pharmakokinetischen Untersuchungen noch weitgehend unberücksichtigt geblieben. Lediglich zur Chinidin-Digoxin-Interaktion liegen hierzu zwei Studien vor (41, 87), während sich in Bezug auf die Chinidin-Digitoxin-Interaktion unsere Studie erstmalig mit diesem Thema befaßt.

Nach den heute vorliegenden Befunden stellt man sich den zellulären Mechanismus der Digitaliswirkung folgendermaßen vor:
Herzglykoside werden an der Außenseite der Herzzellmembran gebunden. Sie hemmen die (Na^+- K^+)-Membran-ATPase, die für den Auswärtstransport von Na^+ und den Einwärtstransport von K^+ der Zelle verantwortlich ist. Die positiv inotrope Glykosidwirkung wird über eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration vermittelt. Calcium aktiviert über die Myosin-ATPase die kontraktilen Proteine.
Unterschiedliche Vorstellungen bestehen über die Entstehung des erhöhten intrazellulären Calciumgehalts und den Zusammenhang mit der Hemmung der (Na^+- K^+)-ATPase.

Hier stehen sich zwei Theorien gegenüber:
1) Herzglykoside verändern die Bindungseigenschaften der Zellmembran für Calcium, so daß bei der Depolarisation vermehrt Ca^{++} freigesetzt und/oder verzögert an zelluläre Strukturen rückgebunden wird (23).
2) Herzglykoside führen durch eine Hemmung der (Na^+-K^+)-ATPase zu einer temporären Erhöhung der intrazellulären Na^+- Konzentration, die eine vermehrte Freisetzung von Ca^{++} aus intrazellulären Strukturen wie Mitochondrien, sarkoplasmatischem Retikulum und Zellmembran bewirken soll (36, 37).
Die Glykosidwirkung auf Erregungsbildung und -leitung am Herzen lassen sich mit einer Hemmung der (Na^+- K^+)-ATPase erklären. Danach führen die intrazelluläre Na^+-Anreicherung und der intrazelluläre K^+- Verlust zu einer Abflachung des Ruhemembranpotentials und dadurch zu einer Erniedrigung der Reizschwelle und Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit.
Zusätzlich gestalten extrakardiale vagomimetische bzw. sympathikolytische Wirkungen der Digitalisglykoside die Auswirkungen des Digitaliseinflusses auf das nicht denervierte Herz außerordentlich komplex.

Die antiarrhythmische Wirkung von Chinidin, das an der Herzzellmembran gebunden wird, beruht auf Änderungen der transmembranalen Kationenströme.
Eine Hemmung des Na^+- Einstroms und des K^+- Ausstroms führt zu einer Verringerung der Anstiegssteilheit und einer Verlängerung des Aktionspotentials. Die diastolische Membranpotentialabnahme wird verzögert und die Refraktärzeit verlängert (7, 27, 28, 91).
Zudem besitzt Chinidin in therapeutischen Dosen einen vagolytischen Effekt, der eine verbesserte atrioventrikuläre Überleitung zur Folge hat und so beim Vorliegen von Vorhofflattern oder -flimmern zu einer Erhöhung der Kammerfrequenz führen kann.

Die negativ inotrope Wirkung von Chinidin geht auf eine Störung des Ca^{++}- Einstroms zurück, wodurch die elektromechanische Kopplung beeinträchtigt wird (27, 28, 91).

Gemeinsam beruhen somit die Digitaliswirkung wie auch die Chinidinwirkung bezüglich der Beeinflussung der Kontraktilität der Myofibrillen auf der Änderung der freien intrazellulären Ca^{++}- Konzentration.

Bei unseren Untersuchungen wurden als geeignete Methoden, um digitalis- oder chinidininduzierte Änderungen der Reizleitung oder der Kontraktilität des Herzens zu erfassen, neben dem Elektrokardiogramm auch die nichtinvasiv gemessenen systolischen Zeitintervalle angewandt (94).
Die hierbei gebräuchlichsten Parameter sind die Anspannungszeit des linken Ventrikels: PEP (pre-ejection period), die linksventrikuläre Austreibungszeit: LVET (left ventricular ejection time), die gesamte elektromechanische Systolendauer: QS_2 und der Quotient aus Anspannungs- und Auswurfzeit des linken Ventrikels: PEP /LVET.
Bestimmungen der systolischen Zeitintervalle (STI) können wiederholt und ohne Belastung für den Patienten aus der parallelen Registrierung von Elektrokardiogramm, Carotispulskurve und Phonokardiogramm vorgenommen werden (3.7.2).
Nach den Untersuchungen von Erbel und Belz (1977) ist es ausreichend genau, zur Ermittlung von PEP, LVET und QS_2 fünf Herzzyklen auszumessen (22).
Da die einzelnen Parameter der STI unterschiedlich stark von der Herzfrequenz beeinflußt werden, muß eine Frequenzkorrektur erfolgen. Hierzu werden heute meist die von Weissler (1977) an Normalpersonen ermittelten Regressionsgeraden verwandt (93). Sie lassen eine Anwendung in dem Frequenzbereich von 50 bis 110 Schlägen pro Minute zu. Der Quotient PEP/LVET ist in diesem Bereich

weitgehend frequenzunabhängig, so daß eine Korrektur nicht erforderlich ist.

Die vor Versuchsbeginn bei den zehn Probanden gemessenen systolischen Zeitintervalle und elektrophysiologischen Zeiten (PQ, QRS, QT) zeigten keine Abweichungen von der Norm (Tab. 7).
Die Zeiten für LVETI entsprachen im Mittel fast genau dem von Weissler (1977) angegebenen Index, während QS_2I und PEPI etwas niedriger als die von Weissler angegebenen Indizes lagen (93).

Die Anspannungszeit PEP und der Quotient PEP/LVET haben sich als wertvollste STI-Parameter zur Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels erwiesen (1, 29, 57, 95, 96). Wie vergleichende Untersuchungen mit invasiven Meßmethoden ergaben, geht eine Verminderung der Kontraktilität des linken Ventrikels mit einer Verlängerung von PEP und einer Erhöhung des Quotienten PEP/LVET einher (1, 95, 96). Außerdem korreliert PEP/LVET signifikant mit der angiographisch ermittelten Auswurffraktion und dem enddiastolischen Volumen des linken Ventrikels (29).

Die besondere Eignung des Quotienten aus PEP und LVET zur Erfassung und Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels hat ihre Ursache im gegenläufigen Verhalten von PEP und LVET bei Abnahme der Kontraktilität. Während PEP aufgrund der verminderten Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) im Myokard verlängert ist, ist die linksventrikuläre Auswurfzeit verkürzt (29, 57, 95, 96). Daraus wird auch verständlich, daß die Dauer der elektromechanischen Systole, QS_2, bei Herzinsuffizienz in der Regel unverändert bleibt (57, 95).
Positiv inotrope Substanzen führen über eine Beschleunigung der Druckanstiegsgeschwindigkeit zu einer Verkürzung von PEP (57, 98). LVET kann unter dem Einfluß von Digitalis verkürzt (5, 43, 81, 94) oder verlängert

sein (51, 57, 98).
Der Grund für diese gegensätzliche Beantwortung eines positiv inotropen Stimulus liegt darin, daß die Muskelfaser in zweifacher Weise beeinflußt werden kann:
1) Die Verkürzungsgeschwindigkeit der Faser kann zunehmen - LVET wird verkürzt.
2) Das Ausmaß der Faserverkürzung kann sich verstärken, so daß eine Verlängerung von LVET resultiert (51, 57).

In unserer Untersuchung zeigten sich nach zehntägiger Digitoxineinnahme bei den zehn Probanden im Elektrokardiogramm und bei den systolischen Zeitintervallen für die Digitalisglykoside charakteristische Veränderungen. Die Dauer der elektrischen Kammeraktion QT_c war als Ausdruck der abnehmende Refraktärzeit des Myokards signifikant verkürzt. Eine Verlängerung der PQ_c-Zeit, die dosisabhängig unter Digitalis durch eine Überleitungsverzögerung hervorgerufen wird (5), konnte nicht beobachtet werden.
Signifikant ausgeprägt zeigte sich eine Abflachung der T-Welle, die ebenso wie eine ST-Streckensenkung unter Digitalis auftritt (4, 5, 39).
Eine digitalisinduzierte Kontraktilitätssteigerung äußerte sich in der signifikanten Verkürzung von PEPI und Verkleinerung des Quotienten PEP/LVET. Bedingt durch die Verkürzung der Anspannungszeit war auch der Index der mittleren elektromechanischen Systolendauer QS_2I signifikant verkürzt, obwohl die mittlere Austreibungszeit geringfügig verlängert war (QS_2 = PEP + LVET).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Digitoxin und Chinidin zeigten sich im Elektrokardiogramm chinidintypische Veränderungen (Tab. 7).
Am Herzen führt Chinidin zu einer Verlängerung der diastolischen Depolarisationsphase, des Aktionspotentials und der Refraktärzeit (7, 13). Dementsprechend war auch

bei unseren zehn Probanden unter zusätzlicher Chinidinmedikation die QT-Zeit im Vergleich zu den Werten unter alleiniger Digitoxineinnahme signifikant verlängert. Eine Verlängerung der QRS-Dauer konnte nicht beobachtet werden. Sie wurde aber auch erst bei Chinidinspiegeln ab 2 µg/ml beschrieben (13, 42).
Die unter Digitoxin aufgetretene Abflachung der T-Welle in den Wilson-Ableitungen verstärkte sich signifikant unter zusätzlichem Chinidineinfluß. Allerdings handelt es sich hierbei um ein zwar bei Digitalismedikation häufig anzutreffendes, aber unspezifisches Phänomen. Hieraus allein auf eine verstärkte Glykosidwirkung zu schließen, scheint nicht möglich.
Bemerkenswert ist bei unseren Ergebnissen die signifikante Verlängerung des PQ_c-Intervalls. Dieser Effekt läßt sich kaum als Chinidinwirkung deuten. Bei niedriger Chinidindosierung überwiegt die vagolytische Wirkungskomponente von Chinidin, so daß eher mit einer Beschleunigung der atrioventrikulären Überleitungszeit zu rechnen ist (11).
Bei der Messung der systolischen Zeitintervalle zeigte sich unter Chinidin trotz des signifikant erhöhten Digitoxinspiegels im Serum die Tendenz zur Abnahme der Kontraktilität. Dies äußerte sich in einer Verlängerung von PEPI, einer Vergrößerung des Quotienten PEP/LVET und einer verkürzten linksventrikulären Austreibungszeit. Zwar waren diese Veränderungen nicht signifikant ausgeprägt - möglicherweise aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Personen - addierten sich jedoch so, daß der Quotient PEP/LVET im Vergleich zum Ausgangswert nicht mehr signifikant verkürzt war. QS_2I und PEPI blieben aber gegenüber der Ausgangslage signifikant verkürzt.

Es stellt sich die Frage, ob diese Befunde als Ausdruck einer spezifischen Chinidin-Digitalis-Interaktion oder

lediglich als Auswirkung des chinidineigenen negativ inotropen Effektes zu deuten sind.
Bei der Klärung dieses Problems ist die Untersuchung von G. Breithardt u. Mitarb. (1978) hilfreich, die sich mit dem Einfluß verschiedener Antiarrhythmika, darunter auch Chinidin, auf die systolischen Zeitintervalle bei Normalpersonen befaßt (9). Die von ihnen veröffentlichten Ergebnisse sind mit den in unserer Untersuchung erzielten Resultaten vergleichbar. Das Probandenkollektiv war bei beiden Untersuchungen ähnlich. Es handelte sich um elf gesunde männliche Versuchspersonen im Alter zwischen 24 und 36 Jahren. Ferner wurde die gleiche Chinidindosierung von 750 mg Chinidinbisulfat pro Tag, aufgeteilt in drei Einzeldosen zu 250 mg, verabreicht.
In unserer Untersuchung betrug die Verlängerung von PE PI und PEP/LVET nach zusätzlicher Gabe von Chinidin 4,3 % und 8,3 % gegenüber den Werten unter ausschließlicher Digitoxinmedikation. Breithardt u. Mitarb. (9) fanden bei alleiniger Chinidinapplikation eine Verlängerung von PEPI und PEP/LVET um 5,6 % und 10,7 % gegenüber den Ausgangswerten (Tab. 8 und Abb. 5.1 und 5.2).
Aus diesem Vergleich geht hervor, daß sich der von uns festgestellte Chinidineffekt unter Digitoxin größenordnungsmäßig nur geringfügig von der negativ inotropen Chinidinwirkung unterscheidet, die von Breithardt u. Mitarb. ohne Digitoxinapplikation beschrieben wurde (9).

Berücksichtigt man die negativ inotrope Eigenwirkung von Chinidin, wie sie in den Ergebnissen von Breithardt u. Mitarb. (9) zum Ausdruck kommt und stellt ihnen die von uns gemessenen Änderungen der Kontraktilität unter Chinidin und Digitoxin gegenüber, so zeigt sich, daß die Gesamtkontraktilitätsänderung unter Chinidin und Digitoxin gleich bzw. allenfalls geringfügig vergrößert ist. Dies ist der Fall, obwohl bei zusätzlicher Chinidinapplikation eine Verminderung der digito-

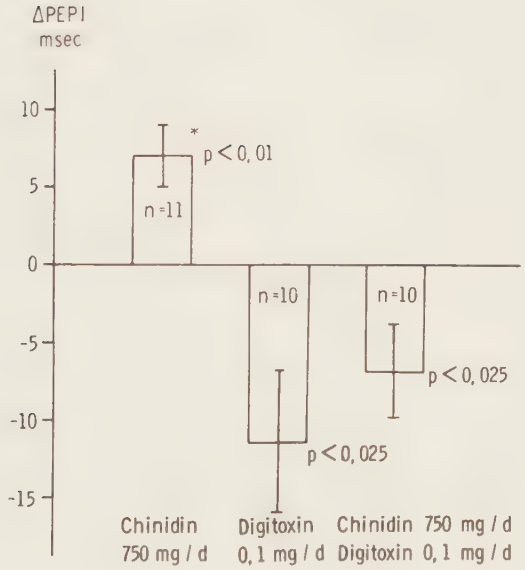
Tab. 8

Änderung von PEPI und PEP/LVET unter 750 mg Chinidinbisulfat pro Tag bei elf gesunden Probanden nach G. Breithardt u. Mitarb. (9).

n = 10		Ausgangswert	Digitoxin 0,1 mg / d	Digitoxin + Chinidin 0,1 mg / d 750 mg / d
PEPI (msec)	$\bar{x}$	117,1	105,7	110,2
	$s_{\bar{x}}$	3,8	4,8	5,0
PEP / LVET	$\bar{x}$	0,309	0,266	0,288
	$s_{\bar{x}}$	0,013	0,018	0,019

Abb. 5.1

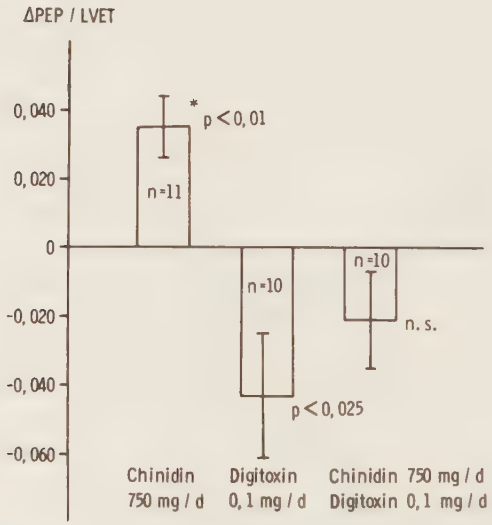
Mittlere Änderung von ΔPEPI unter alleiniger Chinidinapplikation von 750 mg pro Tag, unter einer täglichen Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin und unter einer Kombinationstherapie von 750 mg Chinidinbisulfat und 0,1 mg Digitoxin pro Tag bei gesunden Probanden.



*Ergebnisse von Breithardt, G. et al.: Z. Kardiol. 67, 680 (1978)

Abb. 5.2

Mittlere Änderung von Δ PEP/LVET unter alleiniger Chinidinapplikation von 750 mg pro Tag, unter einer täglichen Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin und unter einer Kombinationstherapie von 750 mg Chinidinbisulfat und 0,1 mg Digitoxin pro Tag bei gesunden Probanden.



*Ergebnisse von Breithardt, G. et al.: Z. Kardiol. 67, 680 (1978)

xininduzierten Kontraktilität gemessen wurde.
Das könnte bedeuten, daß sich die durch Chinidin hervorgerufene Erhöhung des Digitoxinspiegels im Serum um 31, 8 % auch entsprechend positiv auf die Hämodynamik und Kontraktilität des Herzens auswirkt, wenn auch der Vergleich der Kontraktilitätsparameter unter der Kombinationstherapie mit denen unter alleiniger Digitoxingabe eine Minderung der Kontraktilität anzeigt.

Zu teilweise anderen Ergebnissen gelangten Hirsh u. Mitarb. (1980) nach oraler Digoxin- und Chinidinapplikation bei neun gesunden Probanden. Nach Einnahme von insgesamt 1600 mg Chinidinsulfat innerhalb von 24 Stunden stieg der mittlere Digoxinspiegel um 59 % an, doch zeigten QS_2I und LVETI als Parameter für die Inotropie keine entsprechende Verkürzung, sondern eine Verlängerung. Auch unter Berücksichtigung des reinen, negativ inotropen Chinidineffekts, den Hirsh u. Mitarb. an vier der Probanden überprüften, war unter der Kombinationstherapie mit Digoxin und Chinidin keine der Steigerung des Digoxinserumspiegels entsprechende Verbesserung der Kontraktilität zu verzeichnen (41).
Auch E. Steiness u. Mitarb. (1980) konnten an sechs gesunden Probanden nach i.v.-Injektion eine Digoxin-Bolus von 15,0 µg/kg bzw. 10,0 µg/kg ohne und mit gleichzeitiger Chinidinmedikation zeigen, daß Chinidin die positiv inotrope Glykosidwirkung, gemessen als Verkürzung von PEPI, deutlich reduziert. Sie fanden, daß nach der Digoxininjektion eine signifikante Korrelation zwischen dem Digoxinserumspiegel und der prozentualen Verkürzung von PEPI besteht, die sich unter Chinidineinfluß nicht mehr nachweisen ließ (87).

Leahey u. Mitarb. (1979) interpretieren Intoxikationserscheinungen unter einer Kombinationstherapie von Digoxin und Chinidin, die sie bei einer retrospektiv ausge-

werteten Studie an 27 Patienten ermittelten, als Zeichen einer verstärkten Digitaliswirkung am Herzen. Bei diesen Patienten fanden sich vorwiegend Störungen der Erregungsbildung und -leitung. Interessant ist aber auch ein Fall, an dem gezeigt werden konnte, daß bei gleichbleibender Digoxindosis nach Absetzen von Chinidin mit dem Absinken des Glykosidspiegels Zeichen der Herzinsuffizienz auftraten (55).
Im übrigen beschreiben Leahey und Reiffel u. Mitarb. (53, 54, 72, 73) vor allem das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen und AV-Blockierungen bzw. Absinken der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern oder -flattern zusammen mit gastrointestinalen Symptomen, die sie auf eine relative Digoxinüberdosierung beziehen.
Cody u. Mitarb. (1980) fanden bei einer Analyse der Daten des Boston Collaborative Drug Surveillance Program bei Patienten, die Digoxin und Chinidin erhielten, eine um das 2,7-fache erhöhte Rate von kardialen und gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber den Patienten, die Digoxin allein einnahmen (12).

Zur Klärung des Widerspruchs zwischen Verringerung der digitalisinduzierten Inotropie einerseits und der verstärkten kardialen Wirkung bzw. Bathmotropie und Dromotropie andererseits unter einer Kombinationstherapie von Digitalisglykosiden und Chinidin bietet sich aus den tierexperimentellen Untersuchungen von Doherty u. Mitarb. (1980) folgende Hypothese an:
Wie Doherty u. Mitarb. an Hunden zeigen konnten, wiesen die mit Digoxin und Chinidin behandelten Hunde in fast allen Körpergeweben niedrigere Digoxinkonzentrationen auf als die nur mit Digoxin behandelten Tiere. Außer in Skelettmuskel, Blase, Niere und Leber waren vor allem auch die Digoxinkonzentrationen unter Chinidin in der Muskulatur des linken und rechten Ventrikels signifikant erniedrigt. Dagegen zeigte sich im Hirnge-

webe eine signifikante Zunahme der Digoxinkonzentration um etwa 50 % (20).

Da ein Teil der Glykosidwirkung am Herzen wahrscheinlich zentralnervös durch Stimulation des autonomen Nervensystems ausgelöst wird (34), könnte somit eine erhöhte Digitaliskonzentration im Gehirn für die von verschiedenen Autoren beobachteten Herzrhythmusstörungen bei einer Kombinationstherapie von Digoxin und Chinidin verantwortlich sein. Die Verminderung der digitalisinduzierten Kontraktilitätssteigerung ließe sich mit einer erniedrigten Digitaliskonzentration im Myokard in Verbindung bringen.

6 Schlußbemerkungen

Unabhängig von theoretischen Erörterungen, die noch ergänzender Untersuchungen bedürfen, stellt sich die Frage nach den therapeutischen Konsequenzen unserer Ergebnisse.
Unsere Befunde an Probanden und an herzkranken Patienten sprechen dafür, daß zumindest in Bezug auf die pharmakokinetischen Aspekte der Chinidin-Digitoxin-Interaktion keine wesentlichen Unterschiede zwischen herzkranken und gesunden Personen bestehen.
Die Digitoxinspiegel im Serum blieben unter Chinidineinfluß bei Probanden und Patienten mit einer Ausnahme im sogenannten therapeutischen Bereich, so daß eine Dosisreduktion von Digitoxin nicht erforderlich war. Allerdings läßt sich nicht ausschließen, daß sich mit höheren Chinidinspiegeln oder bei Leber- oder Niereninsuffizienz das Ausmaß der Wechselwirkung klinisch relevant auswirkt.

Wenn bei digitalisbedürftiger Herzinsuffizienz eine gleichzeitige Chinidin- und Digitoxinmedikation erforderlich ist, muß einerseits die positiv inotrope Digitaliswirkung gewährleistet sein. Andererseits besteht durch die chinidinbedingte Erhöhung des Digitoxinspiegels im Serum die Gefahr der Überdigitalisierung, die sich als Herzrhythmusstörung äußern kann.
Eine Änderung der Digitoxindosis bei gleichzeitiger Chinidinapplikation ist nach unseren Ergebnissen weder im Sinne einer Dosiserhöhung zur Gewährleistung der Kontraktilitätssteigerung, noch im Sinne einer Dosisreduktion erforderlich, da sich sowohl das Ausmaß der Digitoxinserumspiegelerhöhung als auch die Änderungen der STI- und EKG-Parameter relativ gering auswirken.
Im Einezlfall erhebt sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Chinidin und Digitoxin die Forderung nach sorgfältiger klinischer Beobachtung der behandelten Patienten, da zumindest die Gefahr einer Digitalisintoxikation geringgradig größer als normalerweise zu sein scheint. Im Vergleich zu den Verhältnissen beim Digoxin und seinen Derivaten ist allerdings die Gefährdung des Patienten in Bezug auf eine Digitalisintoxikation unter einer Kombinationstherapie von Digitoxin und Chinidin weitaus geringer.

ZUSAMMENFASSUNG

An zehn gesunden männlichen Probanden wurde unter einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin/Tag im steady-state eine mittlere Digitoxinkonzentration im Serum von 17,0 ± 3,2 ng/ml gemessen. Bei gleichzeitiger Applikation von 750 mg Chinidinbisulfat/Tag stieg sie signifikant ($p < 0,0005$) auf 22,4 ± 4,2 ng/ml an. Die Serumhalbwertzeit von Digitoxin war unter Chinidin mit 10,8 ± 2,1 Tagen gegenüber 7,6 ± 1,6 Tagen bei einer Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,0025$) verlängert. Die Eiweißbindung von Digitoxin, die renale Digitoxinausscheidung und die renale Digitoxin-Clearance wurden durch Chinidin ebensowenig beeinflußt wie die endogene Kreatinin-Clearance sowie die Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß durch Chinidin die extrarenale Clearance von Digitoxin vermindert wird.

Bei drei Patientinnen mit Herzinsuffizienz wurde unter Chinidineinfluß ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Digitoxinspiegels im Serum gemessen.

Im Elektrokardiogramm zeigte sich bei den zehn Probanden unter einer täglichen Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin eine signifikante Verkürzung der QT_c-Zeit ($p < 0,025$), während sich PQ_c-Zeit und QRS-Dauer nicht änderten. Unter zusätzlicher Gabe von 750 mg Chinidinbisulfat verlängerten sich PQ_c-Zeit ($p < 0,005$) und QT_c-Zeit ($p < 0,025$) signifikant.
Bei der nichtinvasiven Messung der systolischen Zeitintervalle fand sich unter alleiniger Digitoxineinnahme als Ausdruck der Kontraktilitätssteigerung des linken Ventrikels eine signifikante Verkürzung von PEPI um 9,7 % ($p < 0,025$), von QS_2I um 1,8 % ($p < 0,025$) und von

PEP/LVET um 13,9 % ($p<0,025$). LVETI änderte sich nicht. Bei einer Kombinationstherapie von Chinidin und Digitoxin verlängerte sich PEPI gegenüber dem Wert unter alleiniger Digitoxineinnahme um 4,3 %, blieb aber im Vergleich zum Ausgangswert mit 5,9 % signifikant ($p<0,025$) verkürzt. Der Quotient PEP/LVET vergrößerte sich um 8,3 % und unterschied sich ebenso wie LVETI nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert. QS_2I sank um 2,4 % gegenüber dem Ausgangswert ab ($p<0,01$).
Unter der Dauertherapie mit Digitoxin führt die gleichzeitige Verabreichung von Chinidin zu einer Abschwächung der digitoxininduzierten Kontraktilitätssteigerung des linken Ventrikels, gemessen als Verkürzung von PEPI und PEP/LVET. Berücksichtigt man allerdings die negativ inotrope Eigenwirkung von Chinidin, so zeigt sich, daß die Gesamtkontraktilitätssteigerung unter Chinidin und Digitoxin geringfügig größer ist als unter alleiniger Digitoxinapplikation. Das könnte bedeuten, daß sich die durch Chinidin hervorgerufene Erhöhung der Digitoxinkonzentration im Serum entsprechend positiv auf Hämodynamik und Kontraktilität des Herzens auswirkt, wenn auch der Vergleich der Kontraktilitätsparameter unter der Kombinationstherapie mit denen unter alleiniger Digitoxingabe eine Minderung der Kontraktilität anzeigt.

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. med. W. Schneider danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. U. Peters für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und die Ratschläge bei der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse.

Frau J. Kroukou-Karajannis danke ich herzlich für die technische Anleitung.

VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Seite

Tab. 1 Daten der zehn Probanden 7

Tab. 2 Pipettierschema zur Bestimmung von Digitoxin im Serum (nach Peters 1978) 15

Abb. 1 Beispiel einer Eichkurve zur Bestimmung von Digitoxin im Serum mit Hilfe eines spezifischen Radioimmunoassays 16

Abb. 2 Beispiel einer Eichkurve zur spektralfluorometrischen Bestimmung von Chinidin im Serum 21

Abb. 3 Digitoxinkonzentration im Serum (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) bei zehn Probanden nach einer Aufsättigungsdosis sowie bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin vor und während einer Dosierung von 750 mg Chinidin pro Tag 27

Tab. 3 Pharmakokinetische Daten von Digitoxin bei zehn gesunden Probanden vor und während einer Chinidindosis von 750 mg/Tag bei einer Digitoxinerhaltungsdosis von 0,1 mg/Tag 28

Tab. 4 Elektrolytkonzentration in Serum und Urin, Elektrolyt-Clearances und endogene Kreatinin-Clearance vor und während einer Chinidintherapie von 750 mg/Tag bei einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg

Seite

Digitoxin pro Tag (Mittelwert ± Standardabweichung) 29

Tab. 5 Eliminationskinetik von Digitoxin unter Chinidineinfluß bei zehn gesunden Probanden nach Erreichen eines steady-state 33

Abb. 4.1 - 4.3 Digitoxinkonzentration im Serum bei drei Patientinnen mit Herzinsuffizienz vor und während einer Chinidindosis von 750 mg pro Tag und einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg pro Tag ..... 36 - 38

Tab. 6 Änderung der elektrokardiographischen Parameter und der nichtinvasiv gemessenen systolischen Zeitintervalle bei zehn gesunden Probanden unter Digitoxin und unter Digitoxin und Chinidin in Prozent des Ausgangswertes 42

Tab. 7 Ergebnisse der EKG- und STI-Messungen bei zehn gesunden Probanden vor Versuchsbeginn, unter Digitoxin und unter gleichzeitiger Einnahme von Digitoxin und Chinidin 43

Tab. 8 Änderung von PEPI und PEP/LVET unter 750 mg Chinidinbisulfat pro Tag bei elf gesunden Probanden nach G. Breithardt u. Mitarb. (9) 60

Abb. 5.1 und 5.2 Mittlere Änderung von PEPI und PEP/LVET unter alleiniger Chinidinapplikation von 750 mg pro Tag, unter einer täglichen Erhaltungsdosis von 0,1 mg Digitoxin und unter einer

Seite

Kombinationstherapie von 750 mg Chinidinbisulfat und 0,1 mg Digitoxin pro Tag bei gesunden Probanden ..... 61 - 62

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 Ahmed, S., G.E. Levinson, C.J. Schwartz, P.O. Ettinger:
Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man.
Circulation 46, 559 (1972)

2 Bazett, H.:
An analysis of the time relations of the electrocardiogram.
Heart 7, 353 (1920)

3 Bazzano, G., M. Gray, G. Sansone-Bazzano:
Treatment of digitalis intoxication with a new steroid-binding resin.
Clin. Res. 18, 592 (1970)

4 Belz, G.G., R. Erbel, K. Schumann, H.J. Gilfrich:
Dose-response relationships and plasma concentrations of digitalis glycosides in man.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 13, 103 (1978)

5 Belz, G.G., G. Riedlinger:
Nichtinvasive Untersuchungen zur kardialen Wirkung niedriger Digitoxin-Erhaltungsdosen.
Z. Kardiol. 69, 296 (1980)

6 Bigger, J.T., Jr.:
The quinidine-digoxin interaction. What do we know about it ?
N. Engl. J. Med. 301, 779 (1979)

7 Bleifeld, W., W. Merx, S. Effert:
Klinische Pharmakologie und Nebenwirkungen einiger Antiarrhythmika.
DMW 96, 671 (1971)

8 Bodem, G., H.R. Ochs:
Metabolismus von Digitoxin.
In: Greeff, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, S. 101
Stuttgart - New York 1979

9 Breithardt, G., E. Jochum, H. Kuhn, L. Seipel:
Die Wirkung verschiedener Antiarrhythmika auf die systolischen Zeitintervalle bei Normalpersonen.
Z. Kardiol. 67, 680 (1978)

10 Caldwell, J.H., N.J. Greenberger:
Interruption of enterohepatic circulation of digitoxin by cholestyramin. I. Protection against lethal intoxication.
J. Clin. Invest. 50, 2626 (1971)

11 Cho, Y.W.:
Quantitative correlation of plasma and myocardial quinidine concentrations with biochemical and electrocardiographic changes.
Am Heart J. 85, 648 (1973)

12 Cody, R.J., Jr., A.M. Walker, D.J. Greenblatt, H. Jick:
Increased digoxin toxicity during quinidine administration.
Circulation 62 Suppl. 3 : III - 183 (1980)

13 Conn, H.L., Jr., R.J. Luchi:

Some cellular and metabolic considerations relating to the action of quinidine as a prototype antiarrhythmic agent.
Am. J. Med. 37, 685 (1964)

14 Conn, H.L., Jr.:
Quinidine as an antiarrhythmic agent. Basic and clinical considerations.
Adv. Cardiopulm. Dis. 2, 286 (1964)

15 Cramer, G., B. Isaksson:
Quantitative determination of quinidine in plasma.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15, 553 (1963)

16 Dahlquist, R., G. Ejvinsson, K. Schenck-Gustafsson:
Digoxin-quinidine interaction.
N. Engl. J. Med. 301, 727 (1979)

17 Doering, W.:
Quinidine-digoxin interaction. Pharmacokinetics, underlying mechanism and clinical implications.
N. Engl. J. Med. 301, 400 (1979)

18 Doering, W., G.G. Belz:
Quinidine-digoxin interaction: Effect of quinidine on ^{86}Rb-uptake of human erythrocytes.
Klin. Wochenschr. 59, 95 (1981)

19 Doering, W., E. König:
Anstieg der Digoxinkonzentration im Serum unter Chinidinmedikation.
Med. Klin. 73, 1085 (1978)

20 Doherty, J.E., K.D. Straub, M.L. Murphy, N. de Soyza, J.K. Bissett, J.J. Kane:

Digoxin-quinidine interaction. Changes in canine tissue concentration from steady state with quinidine.
Am. J. Cardiol. 45, 1196 (1980)

21 Ejvinsson, G.:
Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin.
Br. Med. J. 1978/1, 279

22 Erbel, R., G.G. Belz:
Untersuchungen zur Meßmethode der systolischen Zeitintervalle.
Z. Kardiol. 66, 433 (1977)

23 Erdmann, E., H.-D. Bolte:
Zellulärer Mechanismus der Digitaliswirkung.
In: Greeff, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, S. 131
Stuttgart - New York 1979

24 Erdmann, E., K. Werdan:
Untersuchungen zur Chinidin-Digoxin- und Chinidin-Digitoxin Interaktion.
In: Kochsiek, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitalistherapie bei Herzinsuffizienz, S. 143
München - Wien - Baltimore 1981

25 Fenster, P.E., J.R. Powell, P.E. Graves, K.A. Conrad, S. Goldman:
Combined digitoxin-quinidine administration: Pharmacokinetic evaluation.
Clin. Res. 28/2, 235 A (1980)

26 Fenster, P.E., F.I. Marcus, K. Conrad, P.E. Graves, W.D. Hager, J.R. Powell:

N. Engl. J. Med. 304/2, 118 (1981)

27 Forth, W., D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 172 ff
Mannheim - Wien - Zürich 1980

28 Füllgraf, G., D. Palm (Hrsg.):
Pharmakotherapie - klinische Pharmakologie, S. 71
Stuttgart - New York 1979

29 Garrard, C.L., A.M. Weissler, H.T. Dodge:
The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease.
Circulation 42, 455 (1970)

30 Garty, M., P. Sood, D. Rollins:
Digitoxin-quinidine interaction in man.
Clin. Res. 28/2, 236 A (1980)

31 Garty, M., P. Sood, D. Rollins:
Digitoxin elimination reduced during quinidine therapy.
Ann. Int. Med. 94, 35 (1981)

32 Gibson, T.P., H.A. Nelson:
Digoxin alters quinidine and quinidine alters digoxin pharmacokinetics in dogs.
J. Lab. Clin. Med. 95, 417 (1980)

33 Gibson, T.P., A. Quintanilla:
Effect of quinidine on renal handling of digoxin.
J. Lab. Clin. Med. 96, 1062 (1980)

34 Gillis, R.A., A. Raines, Y.J. Sohn, B. Levitt, F.G. Standaert:

Neuroexcitatory effects of digitalis and their role in the development of cardiac arrhythmias.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 183, 154 (1972)

35 Goldstein, A., L. Aronow, S.M. Kalman:
Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology
New York 1974

36 Greeff, K.:
Zum Wirkungsmechanismus der herzwirksamen Glykoside.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 27 (1977)

37 Greeff, K., R. Bonn:
Der zelluläre Wirkungsmechanismus von Digitalisglykosiden.
Therapiewoche 26, 4771 (1976)

38 Greeff, K., K.E. Wirth:
Klinisch relevante Interaktionen von Digitoxin mit anderen Pharmaka.
In: Kochsiek, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitalistherapie bei Herzinsuffizienz
München - Wien - Baltimore 1981

39 Grosse-Brockhoff, F., U. Peters:
Clinical indications and choice of glycosides, clinical conditions influencing glycosides effects.
In: Cardiac Glycosides (K. Greeff, ed.)
Handb. exp. Pharm. 56/II, 12, 239 - 274 (1981)

40 Hager, W.D., P.E. Fenster, M. Mayerssohn, D. Perrier, P.E. Graves, F.I. Marcus, S. Goldman:
Digoxin-quinidine interaction: Pharmacokinetic evaluation.
N. Engl. J. Med. 300, 1238 (1979)

41 Hirsh, P.D., H.J. Weiner, R.L. North:
Further insights into digoxin-quinidine interaction: Lack of correlation between serum digoxin concentration and inotropic state of the heart.
Am. J. Cardiol. 46, 863 (1980)

42 Heissenbuttel, R.H., J.T. Bigger:
The effect of oral quinidine on intraventricular conduction in man: Correlation of plasma quinidine with changes in QRS duration.
Am. Heart J. 80, 453 (1970)

43 Hoeschen, R.J., T.E. Cuddy:
Dose-response relation between therapeutic levels of serum digoxin and systolic time intervals.
Am. J. Cardiol. 35, 469 (1975)

44 Holt, D.W., A.M. Hayler, M.E. Edmonds, R.F. Ashford:
Clinically significant interaction between digoxin and quinidine.
Br. Med. J. 1979, 1401

45 Hooymans, P.M., F.W.H.M. Merkus:
Effect of quinidine on plasma concentration of digoxin.
Br. Med. J. 1978/2, 1022

46 Hooymans, P.M.:
Quinidine decreases both renal and metabolic clearance of digoxin.
Am. J. Cardiol. 45, 453 (1980)

47 Jelliffe, R.W., D.H. Blankenhorn:
Effect of phenobarbital on digitoxin metabolism.
Clin. Res. 14, 160 (1966)

48 Keller, F., G. Kreutz:
Keine Chinidin-Interaktion mit Digitoxin.
DMW 1o5, 701 (1980)

49 Kessler, K.M., D.T. Lowenthal, H. Warner, T. Gibson, W. Briggs, M.M. Reidenberg:
Quinidine elimination in patients with congestive heart failure or poor renal function.
N. Engl. J. Med. 290, 706 (1974)

50 Khalil, S.A.H.:
Bioavailability of digoxin in presence of antacids.
J. Pharm. Sci. 63, 1641 (1974)

51 Kuhn, H., F. Loogen:
Die Bestimmung der systolischen Zeitintervalle.
Eine nicht invasive Methode zur Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels.
DMW 105, 214 (1980)

52 Kramer, P., F. Scheler:
Renale Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside.
DMW 97, 1485 (1972)

53 Leahey, E.B., Jr., J.A. Carson, J.T. Bigger, Jr., V.P. Butler, Jr.:
Reduced renal clearance of digoxin during chronic quinidine administration.
Circulation 59/60 Suppl. II, 50 (1979)

54 Leahey, E.B., Jr., J.A. Reiffel, R.E. Drusin, R.H. Heissenbuttel, W.P. Lovejoy, J.T. Bigger, Jr.:
Interaction between quinidine and digoxin.
JAMA 240, 533 (1978)

55 Leahey, E.B., Jr., J.A. Reiffel, R.H. Heissenbuttel, R.E. Drusin, W.P. Lovejoy, J.T. Bigger, Jr.:
Enhanced cardiac effect of digoxin during quinidine treatment.
Arch. Intern. Med. 139 519 (1979)

56 Leopold, G., J. Pabst, W. Ungethüm, W. Schad, R. Meub:
Bioverfügbarkeit von Digitoxin.
In: Greeff, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, S. 35
Stuttgart - New York 1979

57 Lewis, R.P., S.E. Rittgers, W.F. Forester, H. Boudoulas:
A critical review of the systolic time intervals.
Circulation 56, 146 (1977)

58 Lindenbaum, J., R.M. Maulitz, V.P. Butler:
Inhibition of digoxin absorption by neomycin.
Gastroenterology 71, 399 (1976)

59 Lowenthal, D.T.:
Pharmacokinetics of propanolol, quinidine, procainamide and lidocaine in chronic renal disease.
Am. J. Med. 62, 532 (1977)

60 Lukas, D.S.:
Some aspects of the distribution and disposition of digitoxin in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 179, 338 (1971)

61 Lukas, D.S., A.G. de Martino:
Binding of digitoxin and some related cardenolides to human plasma protein.
J. Clin. Invest. 48, 1041 (1969)

62 Lukas, D.S., R.E. Peterson:
Double isotope dilution derivative assay of digitoxin in plasma, urine and stool of patients maintained on the drug.
J. Clin. Invest. 45, 782 (1966)

63 Ochs, H.R., J. Pabst, D.J. Greenblatt, H.J. Dengler:
Noninteraction of digitoxin and quinidine.
N.Engl. J. Med. 303, 672 (1980)

64 Oliver, G.C., Jr., B.M. Parker, D.L. Brasfield, C.W. Parker:
The measurement of digitoxin in human serum by radioimmunoassay.
J. Clin. Invest. 47, 1035 (1968)

65 Peters, U.:
Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digitoxin und Digoxin bei chronischer Nieren- und Lebererkrankung.
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1978

66 Peters, U.:
Klinische und pharmakologische Grundlagen für eine kontrollierte Digitalistherapie.
Z. Kardiol. 69, 247 (1980)

67 Peters, U., T. Risler, B. Grabensee, U. Falkenstein, J. Kroukou:
Interaktion von Chinidin und Digitoxin beim Menschen.
DMW 105, 438 (1980)

68 Peters, U., T. Risler, B. Grabensee, U. Falkenstein, J. Kroukou:
DMW 105, 701 (1980)

69 Peters, U., U. Falkenstein, L. Weisser, B. Grabensee:
Korrelationsstudie zwischen Serumdigitoxinkonzentration und herzdynamischer Wirkung unter der Kombinationstherapie von Chinidin und Digitoxin.
Herz/Kreislauf 13/8, 387 (1981)

70 Peters, U., T. Risler:
Therapeutische Aspekte bei einer Kombinationstherapie mit Chinidin und Digitalisglykosiden.
DMW 106, 306 (1981)

71 Peters, U., T.U. Hausamen, F. Grosse-Brockhoff:
Einfluß von Tuberkulostatika auf die Pharmakokinetik des Digitoxins.
DMW 99, 2381 (1974)

72 Reiffel, J.A., E.B. Leahey, R.E. Drusin, R.H. Heissenbuttel, W.P. Lovejoy:
A digoxin/quinidine adverse drug interaction.
Am. J. Cardiol. 41, 368 (1978)

73 Reiffel, J.A., E.B. Leahey, R.E. Drusin, R.H. Heissenbuttel, W.P. Lovejoy, J.T. Bigger, Jr.:
A previously unrecognized drug interaction between quinidine and digoxin.
Clin. Cardiol. 2, 40 (1979)

74 Repke, K., H.J. Portius:
Über die Identität der Ionenpumpen-ATPase in der Zellmembran des Herzmuskels mit einem Digitalis-Rezeptorenzym.
Experientia 19, 452 (1963)

75 Risler, T., U. Peters, B. Grabensee, L. Seipel:
Untersuchungen zur Interaktion von Chinidin und

Digoxin beim Menschen.
DMW 104, 1523 (1979)

76 Rodbard, D., W. Bridson, P.L. Rayford:
Rapid calculation of radioimmunoassay results.
J. Lab. Clin. Med. 74, 770 (1969)

77 Rollins, D.E., M. Garty:
N. Engl. J. Med. 304/2, 118 (1981)

78 Schenck-Gustafsson, K., T. Jogestrand, R. Nordlander, R. Dahlquist:
Effect of quinidine on digoxin concentration in skeletal muscle and serum in patients with atrial fibrillation.
N. Engl. J. Med. 305/4, 209 (1981)

79 Scholtan W., K. Schlossmann, H. Rosenkranz:
Bestimmung der Eiweißbindung von Digitalispräparaten mittels der Ultrazentrifuge.
Arzneim. Forsch. 16, 109 (1966)

80 Schwartz, A., G.E. Lindenmayer, J.C. Allen:
The sodiumpotassium adenosine triphosphatase: Pharmacological, physiological and biochemical aspects.
Pharmacol. Rev. 27, 3 (1975)

81 Shapiro, W., K. Narahara, K. Taubert:
Relationship of plasma digitoxin and digoxin to cardiac response following intravenous digitalization in man.
Circulation 42, 1065 (1970)

82 Smith, T. W.:
Radioimmunoassay for serum digitoxin concentration: Methodology and clinical experience.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 175, 352 (1970)

83 Smith, T.W., V.P. Butler, E. Haber:
Characterization of antibodies of high affinity and specifity for the digitalis glycoside digoxin.
Biochemistry 9, 331 (1970)

84 Solomon, H.M., W.B. Abrams:
Interactions between digitoxin and other drugs in man.
Am. Heart J. 83, 277 (1972)

85 Solomon, H.M., S. Reich, N. Spirt, W.B. Abrams:
Interactions between digitoxin and other drugs in vitro and in vivo.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 179, 362 (1971)

86 Steiness, E.:
Renal tubular secretion of digoxin.
Circulation 50, 103 (1974)

87 Steiness, E., S. Waldorff, P.B. Hansen, H. Kjaergard, J. Buch, H. Egeblad:
Reduction of digoxin-induced inotropism during quinidine administration.
Clin. Pharmacol. Ther. 27, 791 (1980)

88 Storstein, L., H. Janssen:
Studies on digitalis: VI. The effect of heparin on serum protein binding of digitoxin and digoxin.
Clin. Pharmacol. Ther. 20, 15 (1976)

89 Storstein. L., A.v.d. Lippe, J. Amlie, O. Storstein:
Is there an interaction between digitoxin and quinidine ?
Circulation 59/60 Suppl. II, 898 (1979)

90 Straub, K.D., J.J. Kane, J.K. Bissett, J.E. Doherty:
Alteration of digitalisbinding by quinidine: A mechanism of digitalis-quinidine interaction.
Circulation 57/58 Suppl. II, 219 (1978)

91 Tritthart, H.:
Über das Wirkungsspektrum der Antiarrhythmika.
In: Antoni, H., F. Bender, E. Gerlach, M. Schlepper (Hrsg.): Herzrhythmusstörungen - Neue theoretische und klinische Aspekte, S. 313
Stuttgart - New York 1979

92 Vöhringer, H.-F., N. Rietbrock:
Renale und extrarenale Elimination von Digitoxin.
In: Greeff, K., N. Rietbrock (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, S. 114
Stuttgart - New York 1979

93 Weissler, A.M.:
Systolic time intervals.
N. Engl. J. Med. 296, 321 (1977)

94 Weissler, A.M., W.G. Gamel, H.E. Grode, S. Cohen, C.D. Schoenfeld:
The effect of digitalis on ventricular ejection in normal human subjects.
Circulation 29, 721 (1964)

95 Weissler, A.M., C.L. Garrard, Jr.:
Systolic time intervals in cardiac disease I.
Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 40, 1 (1971)

96 Weissler, A.M., W.S. Harris, C.D. Schoenfeld:
Systolic time intervals in heart failure in man.
Circulation 37, 149 (1968)

97 Weissler, A.M., L.C. Harris, G.D. White:
Left ventricular ejection time index in man.
J. Appl. Physiol. 18, 919 (1963)

98 Weissler, A.M., C.D. Schoenfeld:
Effects of digitalis on systolic time intervals in heart failure.
Am. J. Med. Sci. 259, 4 (1970)

99 Wilkerson, R.D., P.B. Mockridge, G.K. Massing:
Effects of selected drugs on serum digoxin concentration in dogs.
Am. J. Cardiol. 45, 1201 (1980)

L E B E N S L A U F

Name:	Ursula Falkenstein
Geburtstag und -ort:	4. August 1956 in Hilden
Eltern:	Gerhard Falkenstein und Ehefrau Theresia, geb. Blatt

Ausbildungsgang:

1963 - 1966	Besuch der Kath. Grundschule Zur Verlach in Hilden
1966 - 1975	Besuch des Städt. Helmholtz-Gymnasiums in Hilden
4. Juni 1975	Abitur am neusprachlichen Zweig des Helmholtz-Gymnasiums in Hilden
Wintersemester 1975/76 - Wintersemester 1976/77	Studium der Fächer Biologie und Geschichte an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn
Sommersemester 1977	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
11. September 1978	Ärztliche Vorprüfung
14. September 1979	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

3. September 1981	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
zur Zeit	Dritter klinischer Studienabschnitt am Akademischen Lehrkrankenhaus der Krankenanstalten Neuß

Düsseldorf, den 13. März 1982

Ursula Falkenstein